

## **ZĀĻU APRAKSTS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Estrofem 1 mg apvalkotās tabletes  
Estrofem 2 mg apvalkotās tabletes

### **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg vai 2 mg estradiola (kā estradiola hemihidrātu) (*estradiolum*).

Katra apvalkotā 1 mg tablete satur 37,3 mg laktozes monohidrāta.  
Katra apvalkotā 2 mg tablete satur 36,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### **3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Estrofem 1 mg: sarkanas, apvalkotas, abpusēji izliektas tabletes ar iegravējumu NOVO 282. Diametrs: 6 mm.

Estrofem 2 mg: zilas, apvalkotas, abpusēji izliektas tabletes ar iegravējumu NOVO 280. Diametrs: 6 mm.

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1 Terapeitiskās indikācijas**

Hormonaizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu novēršanai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Osteoporozes profilakse sievietēm pēcmenopauzes periodā ar augstu kaulu lūzumu risku, kuras nepanes vai kurām ir kontrindicētas citas zāles, ko lieto osteoporozes profilaksei.

Estrofem īpaši paredzēts sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde un tāpēc nav nepieciešama kombinēta estrogēnu/progestagēnu terapija.

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanā ir ierobežota.

#### **4.2 Devas un lietošanas veids**

Estrofem ir tikai estrogēnu saturošs hormonaizstājterapijas preparāts. Estrofem nedrīkst ordinēt sievietēm ar neskartu dzemdi, ja vien tas netiek kombinēts ar piemērotu progestagēna lietošanas shēmu vismaz katra cikla pēdējās 10 līdz 12 dienās. Menopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva, un terapijai jābūt iespējami īslaicīgākai (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pāreja uz lielākas vai mazākas devas Estrofem preparātu varētu būt nepieciešama, ja pēc trim mēnešiem simptomi nav pietiekami mazinājušies vai panesamība ir neapmierinoša. Normāli novērst kaulu minerālu daudzuma zudumu var lietojot dienā 1 līdz 2 mg estradiola, tādēļ lielākas devas ilgstošai osteoporozes profilaksei parasti netiek lietotas.

Estrofem lieto iekšķīgi pa vienai tabletei dienā bez pārtraukuma. Sievietēm ar amenoreju, kuras nesaņem HAT, sievietēm, kuras pāriet no cita tikai estrogēnu saturoša HAT preparāta, ārstēšanu ar Estrofem var sākt jebkurā dienā, kad tas ir ērti.

Ja paciente ir aizmirsusi lietot tableti, cik ātri vien iespējams, šī tablete jālieto nākamā 12 stundu laikā. Ja tas nav iespējams, izlaistā tablete ir jāizmet un pacientei jāiesaka turpināt ar nākamās dienas tableti.

Sievietei ar izoperētu dzemdi terapijā nav ieteicams pievienot progestagēnu, ja vien iepriekš nav diagnosticēta endometrioze.

#### **4.3 Kontrindikācijas**

- Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.
- Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs (piemēram, endometrija vēzis), aizdomas par to vai estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs anamnēzē.
- Nezināmas etioloģijas asiņošana no dzimumceļiem.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Agrāk bijusi idiopātiska vai pašreiz esoša venoza trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Aktīva vai nesen pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts).
- Akūta aknu saslimšana vai aknu slimība anamnēzē, ja vien aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies.
- Zināma paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Porfīrija.

#### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai tad, ja šie simptomi nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums un HAT drīkst turpināt tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

##### Medicīniski izmeklējumi/novērošana

Pirmo reizi uzsākot vai atkārtoti sākot lietot HAT, jāievāc pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic pilnīga (arī iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas un brīdinājumus. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids individuāli jāpielāgo katrai sievietei. Sieviete jāiesaka ziņot savam ārstam vai medicīnas māsai par jebkurām ievērotām pārmaiņām krūtīs (skatīt tālāk „Krūts vēzis”). Izmeklējumi, arī mammogrāfija, jāveic atbilstoši šobrīd atzītai izmeklēšanas praksei, individuāli pieskaņojot tos pacientes klīniskajām vajadzībām.

##### Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no turpmāk minētajiem gadījumiem, tas bijis iepriekš un/vai paasinājies grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonterapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie gadījumi Estrofem lietošanas laikā var atkārtoties vai paasināties, īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze,
- trombemboliski traucējumi anamnēzē vai to riska faktori (skatīt tālāk),
- estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis pirmās pakāpes radniecei,
- hipertensija,
- aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma),
- cukura diabēts ar vai bez asinsvadu komplikācijām,

- žultsakmeņu slimība,
- migrēna vai (stipras) galvassāpes,
- sistēmiskā sarkanā vilkēde,
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk),
- epilepsija,
- bronhiālā astma,
- otosklerozē.

#### Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija, kā arī šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās,
- nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās,
- agrāk nebijušas migrēnas tipa galvassāpes,
- grūtniecība.

#### Endometrija hiperplāzija

Endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir paaugstināts, ja ilgstoši tiek lietoti tikai estrogēni (skatīt apakšpunktu 4.8). Sievietēm ar saglabātu dzemdi risks stipri mazinās vismaz 12 vai vairāk dienas ciklā pievienojot progestagēnu.

Nav pētīts pievienoto progestagēnu drošums endometrijam, ja perorālās estradiola devas pārsniedz 2 mg.

Sievietēm ar neskartu dzemdi pirmajos terapijas mēnešos var būt starpmenstruāla asiņošana un smērējoši izdalījumi. Ja starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi rodas, kad terapija lietota jau ilgāku laiku, vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jāveic izmeklēšana, kas varētu iekļaut endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīgu endometrija audzēja iespējamību.

Nekompensēta estrogēna stimulācija var izraisīt vēždraudes vai ļaundabīgu endometriozes atlieku perēkļu pārveidošanos. Tāpēc sievietēm, kurām veikta histerektomija endometriozes dēļ, īpaši ja ir zināms, ka ir atlieku endometrioze, estrogēna terapijai ieteicams pievienot progestagēnus.

#### Krūts vēzis

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā *Women's Health Initiative study (WHI)* un epidemioloģiskos pētījumos, tostarp *Million Woman Study (MWS)*, atklāts, ka sievietēm, kuras hormonaizstājterapijai vairākus gadus lieto estrogēnus, estrogēnu/progestagēnu kombinācijas vai tibolonu, ir lielāks risks saslimt ar krūts vēzi (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos HAT lietošanas gadījumos paaugstinātais risks parādās pēc vairāku gadu lietošanas un palielinās līdz ar lietošanas ilgumu, bet samazinās līdz sākotnējam dažu (visilgākais – piecu) gadu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

MWS pētījumā relatīvais krūts vēža risks konjugētu zirga estrogēnu (KZE) vai estradiola (E2) lietošanas gadījumā bija lielāks, kad tika pievienots progestagēns – vai nu sekvenciāli, vai nepārtraukti, neatkarīgi no progestagēna veida. Nebija nekādu riska atšķirības pazīmju starp dažādiem ievadīšanas veidiem.

WHI pētījumā nepārtraukti lietojams kombinēts konjugēta zirga estrogēna un medroksiprogesterona acetāta (KZE + MPA) preparāts tika saistīts ar krūts vēzi, kas bija nedaudz lielāks un biežāk bija ar lokālām limfmezglu metastāzēm nekā placebo lietošanas gadījumā.

HAT, īpaši kombinēta estrogēna un progestagēna terapija, palielina mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

### Venoza trombembolija

HAT saistīta ar lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās relatīvo risku. Vienā randomizētā, kontrolētā pētījumā un epidemioloģiskos pētījumos atklāts, ka HAT lietotājām risks ir 2 līdz 3 reizes lielāks nekā neliidotājām. Neliidotājām aprēķināts, ka VTE gadījumu skaits, kas radīsies 5 gados, ir aptuveni 3 gadījumi uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un 8 gadījumi uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Aprēķināts, ka veselām sievietēm, kuras lieto HAT 5 gadus, papildus VTE gadījumu skaits 5 gados būs no 2 līdz 6 (precīzāk = 4) uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un no 5 līdz 15 (precīzāk = 9) uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Lielāka VTE rašanās iespējamība ir HAT lietošanas pirmajā gadā nekā vēlāk.

Vispāratzīti VTE riska faktori ir VTE personīgā vai ģimenes anamnēzē, izteikti palielināts svars ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) un sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV). Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu nozīmi VTE.

Pacientēm ar VTE anamnēzē vai zināmiem trombemboliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks. HAT var palielināt šo risku. Jānoskaidro individuāla vai pilnīga ģimenes anamnēze par trombemboliju vai atkārtotiem spontāniem abortiem, lai izslēgtu noslieci uz trombofiliju. Līdz vispārējai trombofilisko faktoru noskaidrošanai vai antikoagulantu terapijas sākšanai HAT līdzekļu lietošana šādām pacientēm uzskatāma par kontrindicētu. Sievietēm, kuras jau saņem antikoagulantu terapiju, rūpīgi jāizvērtē HAT riska un guvuma attiecība.

VTE rašanās risks uz laiku var palielināties ilgstošas imobilizācijas, smagas traumas vai plašas ķirurģiskas operācijas gadījumā. Tāpat kā visiem pacientiem, īpaša uzmanība pēc operācijas jāpievērš VTE profilakses pasākumu veikšanai. Ja pēc plānveida operācijām, īpaši pēc vēdera dobuma vai ortopēdiskām apakšējo ekstremitāšu operācijām nepieciešama ilgstoša imobilizācija, ja iespējams, 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas jāizvērtē iespēja uz laiku pārtraukt HAT lietošanu. Terapiju nedrīkst atsākt, pirms sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Ja VTE rodas pēc terapijas sākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, ja rodas aizdomas par iespējamiem trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

### Koronārā sirds slimība (KSS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti nekādi nepārtrauktas kombinētas konjugētu estrogēnu un medroksiprogesterona acetāta (MPA) lietošanas kardiovaskulārie ieguvumi. Divi lieli klīniskie pētījumi (WHI un HERS, t. i., *Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study*) parādīja iespējamo palielināto kardiovaskulārās saslimstības risku pirmajā lietošanas gadā, bet nekādu kopēju ieguvumu. Par citiem HAT preparātiem ir tikai neliels datu apjoms no randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, kuros pārbaudīta ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību vai mirstību. Tāpēc nav skaidrs, vai šie atklājumi attiecas arī uz citiem HAT preparātiem.

### Insults

Vienā lielā randomizētā klīniskajā pētījumā (WHI pētījumā) kā sekundārais pētījuma iznākums atklāts palielināts išēmiska insulta risks veselām sievietēm ārstēšanas laikā ar nepārtraukti lietojamiem kombinētiem konjugētiem estrogēniem un MPA. Sievietēm, kuras nelieto HAT, aprēķināts, ka insulta gadījumu skaits, kas notiks 5 gados, ir aptuveni 3 uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un 11 uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Aprēķināts, ka sievietēm, kuras lieto konjugētos estrogēnus un

MPA 5 gadus, papildus gadījumu skaits būs no 0 līdz 3 (precīzāk = 1) uz 1000 lietotājām 50 līdz 59 gadu vecumā un no 1 līdz 9 (precīzāk = 4) uz 1000 lietotājām 60 līdz 69 gadu vecumā. Nav zināms, vai šie atklājumi attiecas arī uz citiem HAT preparātiem.

#### Olnīcu vēzis

Ilgstoša (vismaz 5 līdz 10 gadus) tikai estrogēnus saturošu un estrogēnu plus progestagēnu saturošu HAT preparātu lietošana dažos epidemioloģiskos pētījumos bijusi saistīta ar palielinātu olnīcu vēža risku.

#### Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi organismā, tādēļ rūpīgi jānovēro pacientes ar nieru un sirdsdarbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro pacientes, kurām ir termināla nieru mazspēja, jo iespējama Estrofem aktīvo sastāvdaļu koncentrācijas paaugstināšanās asinsritē.

Sievietes ar iepriekš pastāvošu hipertrigliceridēmiju estrogēnu aizstājterapijas vai hormonaizstājterapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā novērota ievērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija serumā, kā rezultātā radies pankreatīts.

Estrogēni paaugstina tiroīdsaistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu daudzumu, nosakot pēc olbaltumiem saistītā joda (OSJ), T4 līmeni (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisko testu) vai T3 līmeni (nosakot ar radioimunoloģisko testu). T3 sveķu saistīšana samazinās, kas liecina par paaugstināto TSG līmeni. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo olbaltumu līmenis, t. i., kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu, un dzimumhormonu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var paaugstināties citu plazmas olbaltumu (angiotenzinogēna/renīna substrāta, alfa-I-antitripsīna, ceruloplazmīna) līmenis.

Nav pārliecinošu pierādījumu par kognitīvās funkcijas uzlabošanos. WHI pētījumā iegūti pierādījumi par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtraukti lietojamu kombinētu KZE un MPA preparātu lietošanu pēc 65 gadu vecuma. Nav zināms, vai šie novērojumi attiecas arī uz jaunākām sievietēm pēcmenopauzes periodā vai citiem HAT preparātiem.

Estrofem tabletes satur laktozes monohidrātu. Pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nevajadzētu lietot šīs zāles.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Estrogēnu un progestagēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošos enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns un efavirens).

Lai gan zināms, ka ritonavīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji – inducējoši. Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) saturoši augu preparāti var inducēt estrogēnu metabolismu.

Klīniski paātrinātais estrogēnu metabolisms var samazināt zāļu efektivitāti un radīt dzemdes asiņošanas pārmaiņas.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Estrofem nav indicēts grūtniecības laikā. Ja Estrofem lietošanas laikā iestājas grūtniecība, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Vairumā epidemioloģisko pētījumu nav iegūtas norādes, ka estrogēniem būtu teratogēna vai fetotoksiska iedarbība.

#### Zīdīšanas periods

Estrofem nav indicēts zīdīšanas laikā.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Estrofem ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav zināma.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### Klīniskā pieredze

Klīniskajos pētījumos nevēlamās blakusparādības radās mazāk nekā 10% pacienšu. Biežāk novērotās blakusparādības ir krūšu sāpīgums/jūtīgums, sāpes vēderā, tūska un galvassāpes. Tālāk minētās blakusparādības var rasties Estrofem terapijas laikā.

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>                   | <b>Ļoti bieži<br/>≥ 1/10</b> | <b>Bieži<br/>≥ 1/100; &lt; 1/10</b> | <b>Retāk<br/>≥ 1/1000;<br/>&lt; 1/100</b>          | <b>Reti<br/>≥ 1/10 000;<br/>&lt; 1/1000</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                           |                              | Depresija                           |                                                    |                                             |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                      |                              | Galvassāpes                         |                                                    |                                             |
| <b>Acu bojājumi</b>                                   |                              |                                     | Redzes traucējumi, citādi nekonkretizēti           |                                             |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                  |                              |                                     | Venoza embolija, citādi nekonkretizēta             |                                             |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                  |                              | Sāpes vēderā vai slikta dūša        | Dispepsija, vemšana, meteorisms vai vēdera pūšanās |                                             |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>  |                              |                                     | Holelitiāze                                        |                                             |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                  |                              |                                     | Nieze vai nātrene                                  |                                             |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b> |                              | Krampji kājās                       |                                                    |                                             |
| <b>Reproduktīvās</b>                                  |                              | Krūšu jutīgums,                     |                                                    |                                             |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                        | Ļoti bieži<br>≥ 1/10 | Bieži<br>≥ 1/100; < 1/10     | Retāk<br>≥ 1/1000;<br>< 1/100 | Reti<br>≥ 1/10 000;<br>< 1/1000 |
|-----------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| sistēmas traucējumi un krūts slimības               |                      | palielināšanās vai sāpes     |                               |                                 |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā |                      | Tūska                        |                               |                                 |
| Izmeklējumi                                         |                      | Ķermeņa masas palielināšanās |                               |                                 |

### Krūts vēzis

Saskaņā ar daudzu epidemioloģisko pētījumu un viena randomizēta, placebo kontrolēta pētījuma – *Women's Health Initiative (WHI)* – rezultātiem, kopējais krūts vēža risks sievietēm, kuras HAT lieto pašreiz vai lietojušas nesen, palielinās līdz ar HAT ilgumu.

Tikai estrogēnu saturošas HAT lietošanas gadījumā aprēķinātie relatīvā riska (RR) rādītāji, kas iegūti 51 epidemioloģiskā pētījuma (kuros >80% HAT lietošanas gadījumu bija tikai estrogēnu saturoša HAT) oriģinālo datu atkārtotā analīzē un no epidemioloģiskā *Million Women Study (MWS)*, ir līdzīgi – attiecīgi 1,35 (95% TI 1,21 – 1,49) un 1,30 (95% TI 1,21 – 1,40).

Par estrogēna/progestagēna kombinēto HAT veikti vairāki epidemioloģiski pētījumi, kuros ziņots par lielāku kopējo krūts vēža risku nekā tikai estrogēna lietošanas gadījumā.

MWS ziņots, ka salīdzinājumā ar sievietēm, kuras nekad nav lietojušas šos preparātus, dažāda veida kombinētu estrogēna un progestagēna HAT lietošana bija saistīta ar lielāku krūts vēža risku (RR = 2,00, 95% TI: 1,88 – 2,12) nekā tikai estrogēna (RR = 1,30, 95% TI: 1,21 – 1,40) vai tibolona lietošanas gadījumā (RR = 1,45; 95% TI 1,25 – 1,68).

WHI pētījumā ziņotais risks rādītājs ir 1,24 visām lietotājām salīdzinājumā ar placebo (95% TI 1,01 – 1,54) pēc 5,6 gadiem kombinētas estrogēna un progestagēna HAT lietošanas (KZE + MPA).

Pēc MWS un WHI pētījumu rezultātiem aprēķinātais absolūtais risks norādīts tālāk.

MWS no zināmās vidējās krūts vēža sastopamības attīstītās valstīs tika aprēķināts, ka:

- sievietēm, kuras nelieto HAT, aptuveni 32 no katrām 1000 paredzams diagnosticēt krūts vēzi 50 līdz 64 gadu vecumā,
- no 1000 sievietēm, kuras pašlaik lieto vai nesen lietojušas HAT, attiecīgajā laika periodā būs šāds papildus gadījumu skaits:
  - sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu aizstājterapiju:
    - no 0 līdz 3 (precīzāk = 1,5) 5 lietošanas gados,
    - no 3 līdz 7 (precīzāk = 5) 10 lietošanas gados;
  - sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēna un progestagēna HAT:
    - no 5 līdz 7 (precīzāk = 6) 5 lietošanas gados,
    - no 18 līdz 20 (precīzāk = 19) 10 lietošanas gados.

WHI pētījumā tika noskaidrots, ka pēc 5,6 gadu novērošanas sievietēm 50 līdz 79 gadu vecumā kombinētas estrogēna un progestagēna HAT (KZE + MPA) lietošanas dēļ būs papildus 8 invazīva krūts vēža gadījumi uz 10 000 sieviešu gadiem. Saskaņā ar pētījuma datu aprēķiniem, noteikts, ka:

- no 1000 sievietēm placebo grupā
  - 5 gados var tikt diagnosticēti aptuveni 16 invazīva krūts vēža gadījumi,
- no 1000 sievietēm, kuras lietoja kombinētu estrogēna un progestagēna HAT (KZE + MPA), papildus gadījumu skaits var būt
  - no 0 līdz 9 (precīzāk = 4) 5 lietošanas gados.

Papildus krūts vēža gadījumu skaits sievietēm, kuras lieto HAT, ir visumā līdzīgs sievietēm, kuras sāk HAT neatkarīgi no vecuma sākšanas brīdī (no 45 līdz 65 gadu vecumam) (skatīt apakšpunktu 4.4).

### Endometrija vēzis

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un endometrija vēža risks palielinās līdz ar estrogēnu monoterapijas lietošanas ilgumu. Saskaņā ar epidemioloģisko pētījumu datiem, precīzākais riska novērtējums ir tāds, ka sievietēm, kuras nelieto HAT, paredzams diagnosticēt aptuveni 5 endometrija vēža gadījumus uz katrām 1000 sievietēm 50 līdz 65 gadu vecumā. Atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēna devas, ziņotā endometrija vēža sastopamības palielināšanās estrogēnu monoterapijas lietotājām variē no 2 līdz 12 reizēm vairāk nekā nelietotājām. Progestagēna pievienošana estrogēna monoterapijai stipri mazina šo paaugstināto risku.

### Pēcreģistrācijas lietošanas pieredze

Papildus iepriekš minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par tām, kas norādītas tālāk, ir ziņots brīvprātīgajā ziņošanas sistēmā, un tās, pēc vispārējiem ieskatiem, ir iespējami saistītas ar Estrofem terapiju. Šo spontāno nevēlamo blakusparādību ziņošanas biežums ir ļoti reti (<1/10 000, nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)). Pēcreģistrācijas pieredzi ietekmē zems ziņošanas līmenis, īpaši par bieži sastopamām un labi zināmām zāļu blakusparādībām. Tālāk norādītā sastopamība jāvērtē, ņemot vērā šo faktu.

- Imūnās sistēmas traucējumi: ģeneralizētas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiska reakcija/šoks)
- Nervu sistēmas traucējumi: migrēnas pastiprināšanās, insults, reibonis, depresija
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: caureja
- Ādas un zemādas audu bojājumi: matu izkrišana
- Reprouktīvās sistēmas un krūts slimības: neregulāra vagināla asiņošana\*
- Izmeklējumi: asinsspiediena paaugstināšanās

Citu estrogēnu lietošanas gadījumā ziņots par šādām blakusparādībām:

- Miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja
- Venoza trombembolija, piemēram, kāju vai iegurņa dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija
- Žultspūšļa slimība
- Ādas un zemādas audu bojājumi: hloazma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulāra purpura, nieze
- Maksts kandidoze
- Estrogēnatkarīgs labdabīgs un ļaundabīgs audzējs, piemēram, endometrija vēzis (skatīt apakšpunktu 4.4), endometrija hiperplāzija vai dzemdes fibroīdu palielināšanās\*
- Bezmiegs
- Epilepsija
- Dzimstieksmes traucējumi, citādi nekonkretizēti
- Bronhiālās astmas pastiprināšanās
- Iespējama demence (skatīt apakšpunktu 4.4)

\* Sieviete ar saglabātu dzemdi

#### **4.9 Pārdozēšana**

Pārdozēšana var izpausties ar sliktu dūšu un vemšanu. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: dabiski un pussintētiski estrogēni, monopreparāts, ATK kods: G03C A03.

Aktīvā viela – sintētisks 17β estradiols – ir ķīmiski un bioloģiski vienāds ar endogēno cilvēka estradiolu. Tas kompensē estrogēna veidošanās izbeigšanos menopauzes vecuma sievietēm un mazina menopauzes simptomus.

Estrogēni kavē menopauzei vai ovairektomijai sekojošu kaulu masas zudumu.

Estrogēnu trūkums menopauzē ir saistīts ar paātrinātu kaulu vielmaiņu un kaulu masas samazināšanos. Estrogēnu ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu ir atkarīga no devas. Aizsardzība darbojas tik ilgi, kamēr tiek turpināta ārstēšana. Pēc HAT pārtraukšanas kaulu masa samazinās ar tādu pašu ātrumu kā neārstētām sievietēm.

WHI pētījuma un metaanalizēto pētījumu rezultāti liecina, ka pašreizējā HAT lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar progestagēnu - pārsvarā veselām sievietēm - mazina gūžas kaula, mugurkaula skriemeļu un citu osteoporotisku lūzumus sievietēm ar zemu kaulu blīvumu un/vai diagnosticētu osteoporozi, taču pierādījumu tam ir maz.

Estrofem ietekmi uz kaulu minerālvielu blīvumu pārbaudīja 2 gadu randomizētā, dubultklā, ar placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm (n=166, tostarp 41 lietoja Estrofem 1 mg un 42 - Estrofem 2 mg). Estrofem 1 mg un 2 mg nozīmīgi kavēja kaulu masas zudumu mugurkaulā un organisma kaulos kopumā, salīdzinot ar placebo ārstētām sievietēm. Vispārējā, procentuālā starpība kaulu minerālvielu blīvuma pārmaiņa, salīdzinot ar placebo, 1 mg un 2 mg attiecīgi bija 4,3% un 5,3% mugurkaula jostas daļā un 4,0% un 3,9% augšstilba kaula kakliņā. Pēc 2 gadu ārstēšanas attiecīgie lielumi augšstilba kaula grozītājā bija 3,3% un 3,2%.

Procentuālais sieviešu daudzums, kurām saglabājās vai palielinājās kaulu minerālvielu blīvums jostas daļā, ārstēšanas laikā ar Estrofem 1 mg un 2 mg attiecīgi bija 61% un 68%.

#### **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc perorālas 17β-estradiola lietošanas mikronu veidā, tas strauji uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Tas tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 44 pg/ml (30 līdz 53 pg/ml robežās) 6 stundu laikā pēc 2 mg lietošanas. 17β-estradiola eliminācijas pusperiods ir aptuveni 18 stundas. Tas cirkulē asinsritē saistīts ar DzHSG (37%) un albumīnu (61%) un tikai 1 līdz 2% ir nesaistītā veidā. 17β-estradiola metabolisms galvenokārt notiek aknās un zarnās, taču arī mērķa orgānos, un tas ietver arī mazāk efektīvu vai neaktīvu metabolītu, to vidū estrona, kateholestrogēnu un vairāku estrogēna sulfātu un glikuronīdu veidošanos. Estrogēni tiek izdalīti ar žulti, kur tie tiek hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepātiskā cirkulācija), un galvenokārt ar urīnu bioloģiski neaktīvā veidā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Estradiola toksicitātes profils ir labi zināms. Nav atbilstošu preklīnisko datu, kas būtu nepieciešami zāļu parakstītājam un nav jau minēti citās ZA nodaļās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Abu stiprumu tablešu kodoli satur:

laktozes monohidrātu  
kukurūzas cieti  
hidroksipropilcelulozi  
talku  
magnija stearātu

Apvalks

Estrofem 1 mg: hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), propilēnglikols un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Estrofem 2 mg: hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), makrogols 400 un indigokarmīns (E132).

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Neatdzesēt.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

1 x 28 tabletes vai 3 x 28 tabletes kalendārveida iepakojumos.

28 tablešu kalendārveida iepakojumam ir 3 daļas:

- no krāsaina, necaurspīdīga polipropilēna gatavota pamatne,
- no caurspīdīga polistirēna gatavots gredzenveida vāciņš,
- no krāsaina necaurspīdīga polistirēna gatavota skala centrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novo Nordisk A/S

DK 2880, Bagsvaerd  
Dānija

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

Estrofem 1 mg: 00-0579

Estrofem 2 mg: 00-0580

**9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2005. gada 7. jūnijs

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**