

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Estrofem, 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Estrofem, 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg või 2 mg östradiooli (östradioolhemihüdraadina).
INN. *Estradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Estrofem, 1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,3 mg laktoosmonohüdraati.

Estrofem, 2 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Estrofem 1 mg: punased ümarad kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on markeering NOVO 282. Lähimõõt 6 mm.

Estrofem 2 mg: sinised ümarad kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on markeering NOVO 280. Lähimõõt 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel.

Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktika naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellel on vastunäidustatud osteoporoosi profülaktika ravi teiste ravimitega.

Östradiool sobib eelkõige naistele, kellel on eemaldatud emakas ja kes ei vaja seetõttu östrogeeni/progestageeni kombineeritud ravi.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Estrofem on ainult östrogeeni sisaldav hormoonasendusraviks mõeldud preparaat. Estrofem'i manustatakse pidevalt; üks kord päevas suu kaudu. Menopausist tingitud sümptomite ravi alustamiseks ja raviks tuleks kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Üleminek Estrofem'i suuremale või väiksemale annusele on näidustatud juhul, kui kolm kuud kestnud ravi järel ei ole saavutatud piisavat sümptomite taandumist või kui ravimitaluvus ei ole rahuldav. Mineraalse luumassi kao vähenemine saavutatakse tavaliselt annustega 1...2 mg östradiooli ööpäevas, seetõttu ei kasutata tavaliselt osteoporoosi pikaajaliseks profülaktikaks suuremaid annuseid.

Emakata naistel võib ravi alustada suvalisel päeval. Emakaga naised, kellel esineb amenorröa ja kes viiakse tsükliliselt kombineeritud hormoonasendusravilt üle Estrofem'ile, võib ravi alustada 5. vereerituspäeval ning ainult koos progestageeni lisamisega raviskeemi vähemalt iga tsükli 12-14 päevaks. Pidevalt kombineeritud hormoonasendusravilt üleviimisel võib Estrofem-ravi koos progestiiniga alustada suvalisel päeval. Progestageeni tüüp ja annused peavad olema piisavad östrogeenist tingitud endomeetriumi proliferatsiooni pärssimiseks (vt ka lõik 4.4).

Kui patsient unustab ühe tableti võtmata, tuleb see võtta niipea kui võimalik järgmise 12 tunni jooksul. Kui on möödunud rohkem kui 12 tundi, tuleb tablett ära visata. Annuse manustamata jätmisel suureneb emakaga naiste puhul ebaregulaarse vereerituse ja määrimise tõenäosus.

Progestageeni ei soovitata lisada eemaldatud emakaga naiste raviskeemi, v.a. endometrioosi diagnoosi korral.

4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus; rinnanäärmevähi esinemine anamneesis.
- Östrogeensõltuvad pahaloolumulised kasvaja (nt. endomeetriumi vähk) või nende kahtlus.
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Esinev või varem esinenud venoosne tromboos (süvaveenide tromboos, kopsuarteri tromboos).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt valk C, valk S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne tromboos (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

Munasarjade puudulikkust funktsioonist või amputatsioonist tingitud enneaegses menopausis olevate naiste ravimise kogemus on piiratud. Seepärast on ka selliste patsientide HARiga seostud riski kohta ainult piiratud hulk andmeid. Kuna absoluutne risk noorematel naistel on madal, siis kasuliku ja kahjuliku toime tasakaal võib nende naiste puhul olla soodsam.

Arstlik läbivaatus ja jälgimine.

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaeraldid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või öle teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, sealhulgas mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid.

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud haigustest. Tuleb arvestada, et eelkõige need haigused võivad Estrofem-ravi ajal korduda või ägeneda:

- Leiomiüoom (emaka silelihaskasvaja) või endometriioos
- Trombembooliliste haiguste või riskifaktorite olemasolu (vt allpool)
- Östrogeensõltuvate kasvujate riskifaktorid, näiteks rinnavähi esinemine lähisugulastel
- Hüpertensioon
- Maksahaigused (nt maksaadenoom)
- Diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma
- Sapikivitõbi
- Migreen või (tugev) peavalu
- Süsteemne erütematoosne luupus
- Endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool)
- Epilepsia
- Astma
- Otskleroos

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks:

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- Ikterus või maksafunktsiooni häired
- Märkimisväärne vererõhu tõus
- Migreenitaolise peavalu esmakordne teke
- Rasedus

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse üksnes östrogeene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult süsteemse östrogeeni kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, sõltudes ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib risk püsida vähemalt 10 aastat.

Emakaga naiste puhul vähendab ainult östrogeeni sisaldava HARiga seotud ülemäärast riski progestageeni lisamisel raviskeemi vähemalt 12 päeval ühe tsükli jooksul.

Intaktse emakaga naistel võib esimestel ravikuudel esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus. Pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutuda endomeetriumi biopsia.

Ainult östrogeeni kasutamine võib põhjustada endometrioosikollete pahaloomulisi muutusi või selle eelset seisundit. Seetõttu tuleks kaaluda progestageeni lisamist östrogeeni sisaldava hormoonasendusravi skeemi, kui emakas on eemaldatud endometrioosi tõttu. Seda juhul, kui on teada endometrioosikollete jäämist organismi.

Rinnanäärmevähi

Üldised tõendid näitavad, et naistel, kes on saanud kombineeritud östrogeen-progestageen ravi või ainult östrogeeni sisaldavat HARi, on rinnanäärmevähi suurenenud risk sõltuvuses HARi kasutamise kestusest.

Women's Health Initiative (WHI) ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektomeeritud naistel, kes saavad hormoonasendusraviks ainult östrogeene. Jälgimisuuringud on enamasti näidanud

väikest rinnanäärmevähi riski suurenemist, mis on väiksem östrogenei-progestageeni kombinatsiooni saanutel leitud (vt lõik 4.8).

Mahuka metaanalüüsi tulemused tõendasid, et pärast ravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul ja riski kadumise aeg oleneb eelnenud HAR kestusest. Kui HARi kasutati kauem kui 5 aastat, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

Hormoonasendusravi (eriti östrogenei-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogenei või östrogen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI-uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh. süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia riski 1,3 – 3-kordse suurenemisega. VTE tekib suurema tõenäosusega esimesel raviaastal (vt lõik 4.8).

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldteada riskifaktorid on östrogenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (kehamassiindeks > 30 kg/m²), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks hormoonasendusravi võimaluse korral 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kellel anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).

Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust tromboosist eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, valk S või valk C puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb hoolikalt kaaluda HARi kasu-riski suhet.

Kui VTE tekib ravi käigus, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (jala valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus) ja nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogen-progestageeni või ainult östrogenei sisaldava HARi kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole näidanud südame isheemiatõve riski suurenemist ainult östrogeenravi saanud hüsterektomeeritud naistel.

Ajuinsult

Östrogeen-progestageeni kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu seoses vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub tugevalt vanusest, siis HARi kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente. Eelneva hüpertriglütserideemiaga naised tuleks östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Tõusta võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) sisaldus.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamist pärast 65. eluaastat.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes patsientidel, keda raviti C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni tõttu ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri sisaldava kombineeritud raviskeemiga koos dasabuviiriga või ilma, esines enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri ületavat ALAT aktiivsuse tõusu oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK). Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse tõusu ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK-d. Seevastu naistel, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradiooli asemel teist östrogeeni (eelkõige östradiool ja östradioolvaleraat), ei olnud transaminaaside aktiivsuse tõusu esinemissagedus suurem kui naistel, kes östrogeeni ei kasutanud. Kuid kuna selliseid teisi östrogeene kasutanud naised oli piiratud hulgal, on vajalik ettevaatus Estrofem'i manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

Abiained

Estrofem sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumise häiretega patsiendid ei tohi seda ravimit tarvitada.

Estrofem sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogenide metabolismi võivad kiirendada ravimite ainevahetuses osalevate ensüümide (täpsemalt tsütokroom P450 ensüümide) aktiivsust indutseerivad ravimid, nt. antikonvulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviiri ja nelfinaviiri (ehkki tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad, vastupidi, indutseerivad omadused. Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide manustamine võib aktiveerida östrogenide metabolismi.

Kliiniliselt võib östrogenide ainevahetuse aktiveerimine põhjustada toime vähenemist ja menstruatsioonitsükli muutusi.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes HCV-infektsioonide kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma ning glekapreviiri/pibrentasviiri, esines enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri ületavat ALAT aktiivsuse tõusu oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüünülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK. Seevastu naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüünülöstradioli asemel teist östrogeni (eelkõige östradiol ja östradiolvaleraat), oli ALAT aktiivsuse tõusu esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogene kasutavaid naisi oli piiratud hulgal, on vajalik ettevaatus Estrofem'i manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga (vt lõik 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Estrofem ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui rasedumine toimub ravi ajal, tuleb Estrofem-ravi kohe lõpetada. Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogene manustati teadmata raseduse ajal.

Imetamine

Estrofem ei ole imetamise ajal näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Estrofem ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniline kogemus

Kliinilistes uuringutes kirjeldati kõrvaltoimete teket vähem kui 10%-l patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldati rindade valulikkust/tundlikkust, kõhuvalu, turseid ja peavalu.

Estrofem-ravi ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Organsüsteem	Sage ≥ 1/100; <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000; <1/100
---------------------	----------------------------------	--

Psühhiaatrilised häired	Depressioon	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Silmakahjustused		Nägemishäired
Vaskulaarsed häired		Veeni emboolia
Seedetrakti häired	Kõhuvalu või iiveldus	Düspepsia Oksendamine Kõhupuhitus või -gaasid
Maksa- ja sapiteede häired		Sapikivitõbi
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve Nõgestõbi
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Jalakrambid	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade tundlikkus, suurenemine või valulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Tursed	
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	

Turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks ülalloeletud kõrvaltoimetele on järgnevalt toodud spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mille seos Estrofem-raviga on üldhinnangu põhjal tõenäoline. Spontaanselt teavitati kõrvaltoimetest väga harva (< 1/10 000, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)). Turuletulekujärgselt teavitatakse vähem olulistest ja üldtuntud kõrvaltoimetest vähem, mida tuleks ka toodud esinemissageduste puhul arvestada.

- Immuunsüsteemi häired: generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon/šokk).
- Närvisüsteemi häired: migreeni süvenemine, ajuinsult, pearinglus, depressioon.
- Seedetrakti häired: diarröa.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia.
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: ebaregulaarne vereeritus tupest.*
- Uuringud: vererõhu tõus.

Östrogeenraviga seoses on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus.
- Venoosne trombemboolia, st jala või vaagna süvaveenide tromboos ja kopsuemboolia.
- Sapipõiehaigused.
- Naha- ja nahaaluskoe haigused: kloasmid, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, trombotsütopeeniline purpur, pruuritus.
- Tupekandidoos.
- Östrogeensõltuvad hea- ja pahaloolumulised kasvaja, nt endomeetriumi vähk (vt lõik 4.4). endomeetriumi hüperplaasia või müoomisõlmede suurenemine*.
- Unetus.
- Epilepsia.
- Libiido muutused (teisiti täpsustamata).
- Astma ägenemine.
- Võimalik dementsus (vt lõik 4.4).

* Naistel, kellel ei ole emakat eemaldatud.

Rinnanäärmevähi risk

Ainult östrogeenravi kasutajatel on risk madalam, kui östrogeen-progestageeni kombinatsiooni kasutajatel.

Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Suurima randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (WHI Study) ja mahukaima epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel põhinevad absoluutse riski hinnangud on esitatud allpool.

Prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute mahukaim metaanalüüs

Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27(kg/m²)

Vanus HARi alguses (aastates)	Esinemissagedus 1000 mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul (50...54 a)*	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta pärast 5 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	13,3	1,2	2,7
Östrogeen-progestageeni kombinatsioon			
50	13,3	1,6	8,0

* Tavapärase esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 10 aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27(kg/m²)

Vanus HARi alguses (aastates)	Esinemissagedus 1000 HAR mittekasutaja kohta 10 aasta jooksul (50...59 a)*	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta pärast 10 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	26,6	1,3	7,1
Östrogeen-progestageeni kombinatsioon			
50	26,6	1,8	20,8

* Tavapärase esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
CEE ainult östrogeen			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
CEE+MPA östrogeen-progestageen**			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	4 (0...9)

* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi risk ei suurenenud.

** Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR'i kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi vähk

Emakaga postmenopausis naised

Endomeetriumi vähi risk on ligikaudu 5-l HARi mittekasutaval emakaga naisel 1000-st.

Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada ainult östrogeeni sisaldavat HARi, kuna see suurendab endomeetriumi vähi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi vähi riski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Progestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. *Million Women Study* uuringus ei esinenud kombineeritud HARi (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi vähi riski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavi risk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavi diagnoosimisega riski vähesel suurendamisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31–1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia risk

HARi seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurendamisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR'i kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5 aastat kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta

Suukaudne ainult östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne kombineeritud östrogeen-progestageen			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve risk

Südame isheemiatõve risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HARi kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. HARi kasutamise ajal hemorraagilise insuldi risk ei ole suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise ajast, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HARi kasutatavatel naistel suureneb üldine insuldi risk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi* lisarisk 5 aastase kasutamise jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib avalduda iivelduse ja oksendamisenähtena. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid;. ATC-kood: G03CA03

Estrofem[®]is sisalduv toimeaine sünteetiline 17β-östradiol on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradioliga. Östradiol kompenseerib östrogeenide sekretsiooni menopausiaegset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid. Menopausi sümptomite leevenemine saavutatakse esimestel ravinädalatel.

Östrogeen hoiab ära menopausi- või ovariektomiajärgse luumassi vähenemise.

Menopausijärgset östrogenipuudust seostatakse luukoe ainevahetuse kiirenemisega ja luumassi vähenemisega. Östrogenide toime luu mineraalsele tihedusele on annusest sõltuv. Kaitsetoime kestab senikaua, kuni ravi jätkub. Pärast hormoonasendusravi lõpetamist kulgeb luumassi vähenemine samas tempos kui ravi mittesaanud naistel.

WHI-uuringu ja uuringute metaanalüüside andmetel väheneb naistel, kes kasutavad HAR ilma või kombinatsioonis progestageeniga (manustatuna valdavalt tervetele naistele), reieluukaela piirkonna, lülisamba ja teiste osteoporoosiliste luumurdude risk. HAR võib luumurde ära hoida ka madala luutihedusega ja/või kindlakstehtud osteoporoosiga naistel, kuid selle kohta on tõendusmaterjal piiratud.

Estrofem'i mõju luu mineraalsele tihedusele hinnati kaheaastases randomiseeritud topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus, kus osalesid varases menopausis naised (n=166, sh 41 manustas Estrofem 1 mg ja 42 Estrofem- 2 mg). Estrofem 1 mg ja 2 mg hoidis olulisel määral ära luumassi kao lülisamba nimmepiirkonnas ja reieluueas võrreldes platseebomanustajatega. Üldine erinevus keskmiste protsentide osas oli 1 mg ja 2 mg omavahelises võrdluses vastavalt 4.3% ja 5.3% lülisamba nimmeosas, 4.0% ja 3.9% reieluukaela piirkonnas. Vastavad näitajad reieluu trohhanteri piirkonnas olid kaheaastase ravi järel 3,3% ja 3,2%.

Nende naiste osakaal, kelle puhul luu mineraalne tihedus püsis 1 mg ja 2 mg Estrofem'i manustamisel samana või tõusis, oli vastavalt 61% ja 68%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustatav mikroniseeritud 17 β -östradiool imendub seedetraktist kiiresti. Ta läbib ulatusliku esmase metabolismi maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 44 pg/ml; vahemikus 30...53 pg/ml) saabub 6 tunni jooksul pärast 2 mg manustamist. 17 β -östradioli poolväärtusaeg on umbes 18 tundi. Vereringes on ta seotud suguhormoone siduva globuliini ehk SHBG-ga (37%) ja albumiiniga (61%), vaba fraktsiooni suurus on ainult 1...2%. 17 β -östradioli metabolism toimub põhiliselt maksas ja soolestikus, kuid ka sihtorganites, mille käigus tekivad väheaktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid, mitmed östrogensulfaadid ja glükuroniidid. Östrogenid erituvad sapiga, kus nad hüdrolüüsitakse ja reabsorbeeritakse (enterohepaatiline tsirkulatsioon), ning uriiniga bioloogiliselt inaktiivsel kujul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östradioli toksilisuse profiil on hästi teada. Puuduvad prekliinilised andmed, mis oleksid ravimi määrajale vajalikud lisaks ravimi omaduste kokkuvõtte teistes alalõikudes toodud andmetele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mõlema tugevusega tabletid sisaldavad:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
hüdroksüpropüültselluloos
talk
magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate:

Estrofem 1 mg: hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171), propüleenglükool ja punane raudoksiid (E172).

Estrofem 2 mg: hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171), makrogool 400 ja indigokarmiin (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 x 28 tabletti kalenderkettaga pakendis.

28 tabletti sisaldaval kalenderkettaga pakendil on 3 osa:

- värvilisest läbipaistmatust polüpropüleenist alus;
- läbipaistvast polüstüreenist ümmargune kate;
- värvilisest läbipaistmatust polüstüreenist südamikskaala.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Estrofem 1 mg 204898
Estrofem 2 mg 204798

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022