

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESTROFEM® 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 2 mg östradiol (östradiol hemihidrat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet laktoz monohidrat 36.8 mg içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi film kaplı, NOVO 280 yazılı, yuvarlak, her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği semptomları için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

ESTROFEM özellikle histerektomi olmuş ve bu nedenle kombine östrojen/progestojen tedavisi gerekmeyen kadınlar içindir.

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ESTROFEM hormon replasmanı için sadece östrojen içeren bir üründür. Menopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve sürdürülmesi için en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Üç aylık tedaviye alınan yanıt tatmin edici semptom iyileşmesi için yetersiz ise veya tolere edilebilirlik tatmin edici değilse, ESTROFEM'in yüksek veya düşük dozuna geçiş yapılabilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ESTROFEM oral yolla her gün 1 tablet alınacak şekilde ara verilmeksizin kullanılır. Rahmi olmayan kadınlarda ESTROFEM tedavisi uygun olan herhangi bir günde başlatılabilir. Rahmi yerinde ve amenoreik olan ve ardışık bir HRT ürününden transfer olacak kadınlarda ESTROFEM tedavisine kanamanın 5. günü başlanmalıdır ve sadece progestojen



kombinasyonu ile en az 12-14 gün kullanılmalıdır. Kesintisiz kombine HRT ürününden transfer olan kadınlarda ESTROFEM tedavisi progestinle birlikte uygun olan herhangi bir günde başlatılabilir. progestojenin tipi ve dozu, östrojenle uyarılan endometriyal proliferasyonun yeterince önlenmesini sağlamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

ESTROFEM oral yolla kullanılır. Eğer hasta bir tablet almayı unutursa, unutilan tablet takip eden on iki saat içinde mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Aksi halde unutilan tablet atılmalı ve hastaya bir sonraki günün tableti ile devam etmesi önerilmelidir. Bir dozun unutilması ara kanama ve lekelenme ihtimalini artırabilir.

Daha önce teşhis edilmiş endometriyozis dışında, histerektomize kadınların tedavisine progestojen eklenmesi tavsiye edilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi durumunda kontrendikedir.

Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu) durumunda tedavi yakından takip edilmeli, sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkarsa tedavi durdurulmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmiş veya mevcut venöz tromboembolizm (derin venöz trombozu, pulmoner embolizm)
- Bilinen trombofilik hastalıklar (protein C, protein S, antitrombin eksikliği (bakınız bölüm 4.4))
- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1)
- Porfiriya



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisinde, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için HRT başlatılmalıdır. Tüm vakalarda, en azından senelik olarak, risk ve faydaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faydaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Erken menopozdaki (over yetmezliğine veya cerrahiye bağlı) kadınların tedavisine ilişkin deneyimler kısıtlı olduğundan, erken menopoz tedavisinde HRT kullanımına bağlı risklere dair kanıtlar da kısıtlıdır. Daha genç kadınlardaki mutlak risk seviyesinin düşük olmasına bağlı olarak bu gruptaki risk yarar dengesi daha yaşlı kadınlara göre daha olumludur.

Tıbbi muayene/takip

HRT'ye başlanmadan ya da kesilmiş tedaviye yeniden başlanmadan önce, tıbbi açıdan tam bir kişisel ve ailesel öykü alınmalıdır. Fizik (meme ve pelvisi kapsayan) muayene bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasındaki sıklığı ve yöntemi her kadına göre bireyselleştirilmiş periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlara, göğüslerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmesi gerektiği (bakınız “Meme kanseri”) öğütlenmelidir. Mamografi gibi uygun görüntüleme yöntemlerini içeren incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun olmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

Takip edilmesi gerekli durumlar

Aşağıdaki durumların herhangi birinin varlığında, daha önce oluşmuşsa ve/veya hamilelik sırasında veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlenmişse, hasta yakından takip edilmelidir. Bu durumların ESTROFEM tedavisi sırasında yeniden oluşabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörleri (bakınız “Venöz tromboembolizm”)
- Östrojene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelityazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (bakınız “Endometriyal hiperplazi ve karsinoma”)
- Epilepsi
- Astım
- Otosklerozis
- Hipertrigliseridemi
- Kalp ve böbrek hastalıklarına bağlı ödem

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler:

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:



- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında önemli artış
- Yeni migren tipi baş ağrısı oluşumu
- Hamilelik

Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

Uterusu yerinde olan kadınlarda östrojenler tek başına ve uzun süre uygulandığında endometriyal hiperplazi ve kanser riski artmaktadır. Endometriyal kanser riskindeki artışın, tek başına östrojen kullananlarda kullanmayanlara kıyasla, tedavi süresi ve östrojen dozuna göre değişmekle beraber, 2 ila 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Tedavinin kesilmesini takip eden en az 10 yıl boyunca bu risk yüksek seviyede seyredebilir.

Histerektomi geçirmemiş kadınlarda, her siklusta en az 12 gün boyunca bir progestojen ilavesi sadece östrojen HRT ile ilişkili artan riski önler.

Uterusu yerinde olan kadınlarda tedavinin ilk aylarında lekelenme veya ara kanamalar oluşabilir. Eğer lekelenme ve ara kanamalar tedavi sırasında bir süre sonra oluşursa veya tedavi kesildikten sonra devam ederse, endometriyal maligniteyi dışlamak için, endometriyal biyopsi de dahil olmak üzere bu durumun nedeni araştırılmalıdır.

Progestojen ile karşılanmamış östrojen stimülasyonu rezidüel endometriyozis odaklarının premalign veya malign dönüşümüne yol açabilir. Bu nedenle, endometriyozis nedeniyle histerektomi geçiren kadınlarda, eğer rezidüel endometriyozisi olduğu biliniyorsa östrojen replasman tedavisine progestojen eklenmesi önerilir.

Meme kanseri

Genel olarak kanıtlar, kombine östrojen–progestojen alan veya sadece östrojen içeren HRT alan kadınlarda tedavi süresine bağlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması, sadece östrojen hormon replasman tedavisi alan histerektomi olmuş kadınlarda meme kanseri riskinde artış olmadığını bildirmiştir. Gözlemsel çalışmalar, östrojen-progestojen kombinasyonlarını kullananlardakinden daha düşük olmakla birlikte meme kanseri teşhis riskinde hafif bir artış bildirmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Geniş bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi sonlandırdıktan sonra yüksek riskin zamanla azalacağını ve başlangıç değerine dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanım süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT, beş yıldan daha uzun süre alındığında, risk on yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

HRT, özellikle östrojen-progestojen kombinasyon tedavisi, meme kanserinin radyolojik olarak tespit edilmesini olumsuz etkileyebilen, mamografik görüntülerin yoğunluğunu artırmaktadır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.



WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bakınız bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

HRT, 1.3 ila 3 kat artmış venöz tromboembolizm (VTE) riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip olayların oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır (bakınız bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler ve HRT bu riski artırabilir. Bu nedenle bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

VTE için bilinen risk faktörleri östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (Vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), hamilelik/doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. Varikoz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben venöz tromboemboliyi önlemek amacıyla profilaktik önlemler düşünülmelidir. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu elektif cerrahi durumunda, 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması önerilmektedir. Kadın tamamen hareketlenene dek tedavi başlatılmamalıdır.

Kişisel VTE hikayesi olmayan ancak birinci derece akrabasında genç yaşta tromboz hikayesi olan kadınlar için, kısıtlamalar hakkında dikkatle değerlendirme sonrası, tarama önerilebilir (trombofilik kusurların sadece bir kısmı tarama ile tanımlanabilir). Aile bireylerinde trombozla ayrılan bir trombofilik bozukluk tanımlanmış ise veya "ağır" (antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu) bozukluk var ise HRT kullanımı kontrendikedir.

Halihazırda kronik antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için risk ve yararların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

Eğer tedaviye başladıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalar, potansiyel tromboembolik bir semptomla (örn. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) karşılaştıklarında acilen doktorları ile temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalara göre, KAH olan veya olmayan kadınlarda kombine östrojen-progestojen veya sadece östrojen içeren HRT kullanımının miyokard enfarktüsünden koruduğuna dair kanıt yoktur. Randomize kontrollü veriler, histerektomize kadınlarda sadece östrojen tedavisi kullanımına bağlı KAH riskinde artış göstermemektedir.

İskemik inme

Kombine östrojen-progestojen ve sadece östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, yaşla veya menopoz süresi ile değişmez. Ancak, inme başlangıç riski yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.8).



Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Hipertrigliseridemisi olan kadınlar, östrojen tedavisi aldıkları takdirde plazma trigliseritlerindeki büyük artışların pankreatite yol açtığını bildiren nadir vakaların bulunması nedeniyle, bu koşulda östrojen replasmanı veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Eksojen östrojenler kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarına neden olabilir veya alevlendirebilir.

Östrojenlerin tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırması nedeni ile, proteine bağlı iyot (PBI) olarak değerlendirilen ve T4 seviyeleri (doğrudan veya radyo-immunolojik tayin ile) veya T3 seviyeleri (radyo-immunolojik tayin ile) ile ölçülen, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu artışına sebep olur. T3 geri alımındaki azalma TBG artışına neden olur. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri değişmez. Diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir, örn. kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), bu da dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks steroidlerinin artışına sebep olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

HRT kullanımı kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağlamaz. 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine veya sadece östrojen kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır.

ALT yükselmesi

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları için dasabuvir ile ve dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon rejimi ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının (NÜS) 5 katından fazla ALT yükselmesi kombine hormonal kontraseptifler (CHC) gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Buna ilaveten, glekaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilen hastalar arasında da CHC'ler gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi gözlenmiştir. Östradiol gibi, etinilöstradiol dışında bir östrojen içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi oranı östrojen almayanlara benzer görülmüştür ancak bu diğer östrojenleri alan kadın sayısının sınırlı olması dolayısıyla dasabuvir ile veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile ve ayrıca glekaprevir/pibrentasvir rejimi ile eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler

ESTROFEM tabletleri laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Estrofem® 2 mg film kaplı tabletler 1 mmol'den daha düşük sodyum (23 mg) içerir ve bu nedenle sodyum içermez denebilir.



4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojenlerin metabolizmaları, özellikle sitokrom P450 enzimleri gibi ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen antikonvülzanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektiflerle (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) birlikte kullanıldığında artabilir.

Ritonavir ve nelfinavir, güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, steroid hormonlarla beraber kullanıldıklarında aksine indükleyici özellikler gösterirler. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, östrojenlerin metabolizmasını artırabilir.

Östrojenlerin metabolizmasında artış, klinik olarak etkinliğin azalmasına ve uterin kanama profilinin değişimine yol açabilir.

Östrojenli HRT'nin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Östrojen içeren hormon kontraseptiflerin, lamotrijin ile birlikte uygulandığında lamotrijin glukuronidasyonunun indüklenmesi nedeniyle plazma lamotrijin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu durum nöbet kontrolünü azaltabilir. Hormon replasman tedavisi ve lamotrijin arasındaki olası etkileşim üzerinde çalışılmamış olsa da benzer bir etkileşimin olduğu ve iki tıbbi ürünü birlikte kullanan kadınlarda nöbet kontrolünde azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

Dasabuvir ile ve dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile yapılan HCV klinik çalışmalarında, normalin üst sınırının (NÜS) 5 katından fazla ALT yükselmesi kombine hormonal kontraseptifler (CHC) gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Östradiol gibi, etinilöstradiol dışında bir östrojen içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi oranı östrojen almayanlara benzer görülmüştür ancak bu diğer östrojenleri alan kadın sayısının sınırlı olması dolayısıyla dasabuvir ile veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile ve ayrıca glekaprevir/pibrentasvir rejimi ile eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ESTROFEM, hamilelik sırasında endike değildir. ESTROFEM, gebelik döneminde kontrendikedir.

ESTROFEM ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir.



Bugüne kadar yapılan birçok epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, yanlışlıkla östrojene maruz kalan fetalarda, hiçbir teratojenik veya fetal toksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

ESTROFEM, laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ESTROFEM'in araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim:

Klinik çalışmalarda hastaların %10'undan daha azı advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonu yaşamıştır. En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar meme hassasiyeti/meme ağrısı, karın ağrısı, ödem ve baş ağrısıdır.

Aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar ESTROFEM tedavisi sırasında oluşabilir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Venöz embolizm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı veya bulantı

Yaygın olmayan: Dispepsi, kusma, şişkinlik veya gaz

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kolelitiazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı veya ürtiker



Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Meme hassasiyeti, meme büyümesi veya meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Pazara çıkış sonrası deneyim:

Yukarıda belirtilen advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontan olarak bildirilmiş ve genel olarak ESTROFEM tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok düşüktür ($<1/10.000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)). Pazara çıkış sonrası deneyim, iyi bilinen advers ilaç reaksiyonları ve genellikle önemsiz olarak kabul edilen bildirimleri içermektedir. Verilen sıklıklar bu bilgi ışığında yorumlanmalıdır:

- İmmün sistem bozuklukları: Jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon/şok)
- Sinir sistemi bozuklukları: Migrende kötüleşme, inme, baş dönmesi, depresyon
- Gastrointestinal bozukluklar: Diyare
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Alopesi
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Düzensiz vajinal kanama*
- Araştırma bulguları: Kan basıncı artışı.

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar diğer östrojen tedavileri ile ilişkili olarak bildirilmiştir:

- Miyokard infarktüsü, konjestif kalp hastalığı
- Venöz tromboembolizm, örneğin, derin bacak veya pelvik venöz trombozu ve pulmoner embolizm
- Safra kesesi hastalığı
- Cilt ve ciltaltı doku bozuklukları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura, kaşıntı
- Vajinal kandidiyazis
- Östrojene bağlı iyi huylu ve kötü huylu oluşumlar, örneğin, endometrial kanser (bakınız bölüm 4.4), endometriyal hiperplazi veya uterin fibroidlerin boyutunda artış*
- İnsomnia
- Epilepsi
- Libido bozuklukları (başka şekilde sınıflanamayanlar)
- Astımda kötüleşme
- Olası demans (bakınız bölüm 4.4).

* histerektomi yapılmamış kadınlarda.



Meme kanseri riski

Sadece östrojen tedavisi kullananlarda herhangi artmış risk, östrojen-progestojen kombinasyonu kullananlara göre daha düşüktür.

Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (bakınız bölüm 4.4).

En geniş randomize plasebo-kontrollü çalışmanın (Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması) ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların en geniş meta analizinin sonuçlarına dayalı mutlak risk tahminleri aşağıda özetlenmiştir.

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların en geniş meta analizi - BMI değeri 27 (kg/m²) olan kadınlarda 5 yıllık kullanım sonrası tahmini ek meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç kullanmamış her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans (50-54 yaş)*	Risk oranı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 5 yıldan sonra görülen ek vakalar
Sadece östrojen ile HRT			
50	13,3	1,2	2,7
Kombine östrojen- progestojen			
50	13,3	1,6	8,0

* 2015 yılında İngiltere'deki BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınların temel insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanserinin insidansı AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakalar da orantılı olarak değişecektir.

BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınlarda 10 yıllık kullanım sonra tahmini ek meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç kullanmamış her 1.000 kadın için 10 yıllık süreçteki insidans (50-59 yaş)*	Risk oranı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 10 yıldan sonra görülen ek vakalar
Sadece östrojen içeren HRT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombine östrojen-progestojen			
50	26,6	1,8	20,8

* 2015 yılında İngiltere'deki BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınların temel insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanserinin insidansı arka planda AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakalar da orantılı olarak değişecektir.

Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması – 5 yıllık kullanım sonrası ek meme kanseri riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans*	Risk oranı ve %95 güven aralığı**	HRT kullanan her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçte görülen ek
-------------------	--	-----------------------------------	---



			vakalar (%95 güven aralığı)
Sadece CEE östrojen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + MPA östrojen- progestojen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

*WHI çalışması, uterusu olmayan kadınlarda yapılmıştır ve meme kanserinde risk artışı göstermemiştir.

**Analiz, çalışma öncesi HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılı boyunca belirgin risk artışı görülmemiştir. 5 yıl kullanımdan sonra risk, hiç kullanmayanlardan daha yüksektir.

Endometriyal kanser riski

Uterusu intakt postmenopozal kadınlar

HRT kullanmayan ve rahmi yerinde olan her 1.000 kadından yaklaşık 5'inde endometriyal kanser riski vardır.

Uterusu intakt kadınlarda tek başına östrojen HRT kullanımı, endometriyal kanser riskini artırdığı için önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Sadece östrojen kullanım süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak endometriyal kanser riskinde bildirilen artış, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre 50 ve 65 yaşları arasındaki her 1.000 kadında 5 ila 55 ek vaka arasında değişmektedir.

Sadece-östrojen tedavisine her siklusta en az 12 gün bir progestojen eklenmesi bu artmış riski büyük ölçüde azaltır. Milyon Kadın Çalışması'nda (MWS) 5 yıl kombine (kesintili veya sürekli) HRT kullanımı endometriyal kanser riskini artırmamıştır (risk oranı 1.0 (0.8-1.2)).

Over kanseri riski

Tek başına östrojen içeren veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir. 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2.000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2.000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski

HRT, 1,3 ila 3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip olayların oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır (bakınız bölüm 4.4). WHI çalışma sonuçları şöyledir:

WHI Çalışması - 5 yıllık kullanım sonrası ek venöz tromboembolizm riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçte görülen ek
-------------------	---	---------------------------------	---



			vakalar (%95 güven aralığı)
Oral sadece östrojen*			
50 - 59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oral kombine östrojen- progestojen			
50 - 59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Uterusu olmayan kadınlarla yapılmış çalışma.

Koroner arter hastalığı (KAH) riski

60 yaş üzeri kombine östrojen-progestojen HRT kullananlarda KAH riski biraz artmıştır (bakınız 4.4).

İskemik inme riski

Kombine östrojen-progestojen ve sadece östrojen tedavisi 1.5 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Tedavi süresince hemorajik inme riski artmamıştır.

Göreceli risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak, temel risk yaşa çok bağlıdır. HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.4).

WHI Çalışması Kombine - 5 yıllık kullanım sonrası ek iskemik inme* riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçte görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
50 - 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* İskemik inme ile hemorajik inme arasında farklılaştırma yapılmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı kendini bulantı ve kusma ile belli eder. Spesifik bir antidotu yoktur, tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Doğal ve yarı sentetik östrojenler (yalın)

ATC kodu: G03CA03



Etki mekanizması:

Etkin madde, sentetik 17 β -östradiol, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolü ile aynıdır. Menopozal kadınlardaki östrojen üretimi eksikliğini yerine koyar ve menopozal semptomları azaltır.

Menopozal semptomlarda iyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında sağlanmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

ESTROFEM içinde bulunan Novo Nordisk'in oral mikronize 17 β -östradiolü gastrointestinal kanaldan hızla ve etkin biçimde emilir.

Dağılım:

2 mg alımı takiben 4-6 saat içinde yaklaşık 44 pg/ml (30-53 pg/ml aralığında) maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. 17 β -östradiol 14-16 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. 17 β -östradiolün %90'ından fazlası plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

17 β -östradiol östrona oksitlenir ve o da östron sülfata dönüşür. Her iki dönüşüm de karaciğerde gerçekleşir. Östrojenler safra içine atılırlar ve barsaktan geri emilirler. Bu enterohepatik dolaşım sırasında parçalanırlar.

Eliminasyon:

17 β -östradiol ve metabolitleri idrarla (%90-95) biyolojik olarak inaktif glukuronid ve sülfat konjugatları şeklinde veya dışkıyla (%5-10) konjuge olmamış halde atılırlar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Östrojenlerin akut toksisitesi düşüktür. Hayvan türleri arasında bilinen değişiklikler ve insan ile hayvanlar arasındaki farklılıklar nedeniyle, prelinik sonuçlar östrojenlerin insanlara uygulanmasında sınırlı verilere sahiptir.

Deney hayvanlarında östradiol veya östradiol valerat oldukça düşük dozlarda bile embriyöletal etki göstermiştir. Ürogenital yol malformasyonları ve erkek fötuslarda dişileşme belirtileri gözlenmiştir.

Tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksiste gibi konvansiyonel çalışmaları temel alan klinik öncesi veri ve karsinojenik potansiyel, bu KÜB içerisindeki diğer bölümlerde anlatılanların dışında insanlar üstünde bir risk ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)



Mısır nişastası
Hidroksipropilselüloz
Talk
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz
İndigo karmin (E132)
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 400

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabında saklanmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Takvimli ve çevrimli kutu içerisinde 1x28 tablet
28 tabletlik takvimli ve çevrimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:

- Renkli, saydam olmayan polipropilenden yapılmış taban
- Saydam polistirenden yapılmış halka şekilli kapak
- Renkli, saydam olmayan polistirenden yapılmış olan merkezi çevrimli kısım.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Beşiktaş / İstanbul
Tel: 0 212 385 40 40

8. RUHSAT NUMARASI

102/46



9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 19.08.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 19.08.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

