

**הנדון: עדכון עלוני תכשיר Evorel 50 transdermal patches**

חברת תרומד בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשיר שבנדון.

התוויה רשומה:

Deficiency symptoms by absence of Estrogen after the menopause or after surgical removal of the ovarians. They comprise hot flushes, insomnia, atrophies of the urogenital system, changes of mood and increasing loss of the bone substance, which can lead to osteoporosis. In women with intact uterus, estrogen substitution must always be supplemented with a sequential gestagen therapy.

Estradiol (as hemihydrate) 3.2 mg

חומר פעיל :

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתי מציין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון). נא לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו המכילים את כלל העדכונים.

עלון רופא

**4.4 Special warnings and precautions for use****...Breast cancer**

The overall evidence ~~suggests~~ shows an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestogen ~~and possibly also~~ or oestrogen-only HRT, that is dependent on the duration of taking HRT.

***Combined oestrogen-progestogen therapy:***

The randomised placebo-controlled trial the (Women's Health Initiative study (WHI), and a meta-analysis of prospective epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestogen for HRT that becomes apparent after about 3 (1-4) years (see Section 4.8).

***Oestrogen-only therapy:***

The WHI trial found no increase in the risk of breast cancer in hysterectomised women using oestrogen-only HRT. Observational studies have mostly reported a small increase in risk of having breast cancer diagnosed that is lower than that found in users of oestrogen-progestogen combinations (see Section 4.8).

Results from a large meta-analysis showed that after stopping treatment, the excess risk will decrease with time and the time needed to return to baseline depends on the duration of prior HRT use. When HRT was taken for more than 5 years, the risk may persist for 10 years or more. HRT, especially oestrogen-progestogen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Breast Cancer

According to evidence from a large number of epidemiological studies and one randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative (WHI), the overall risk of breast cancer increases with increasing duration of HRT use in current or recent HRT users. An up to 2-fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined oestrogen-progestagen therapy for more than 5 years.

The increased risk in users of oestrogen-only therapy is lower than that seen in users of oestrogen-progestagen combinations.

The level of risk is dependent on the duration of use (see section 4.4).

For oestrogen plus progestogen combined HRT, several epidemiological studies have reported an overall higher risk for breast cancer than with oestrogens alone.

Absolute risk estimations based on results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and the largest meta-analysis of prospective epidemiological study studies (MWS) are presented below:

##### **Largest meta-analysis of prospective epidemiological Million Women studies– Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Age range at start HRT (years)   | Additional cases Incidence per 1000 never-users of HRT over a 5 year period (50-54 years)* | Risk ratio # | Additional cases per 1000 HRT users ever after 5 years (95% CI) |
|--|--|--------------|---|
| <b>Oestrogen only HRT</b>  |  |              |   |
| 50-65  | 9-12 13.3  | 1.2          | 1-2 (0-3) 2.7   |
| <b>Combined oestrogen-progestogen</b>  |  |              |   |
| 50-65  | 9-12 13.3  | 1.7 1.6      | 6 (5-7) 8.0   |
| <p># Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use.*Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Note: since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.</p> |  |              |   |

\*Taken from baseline incidence rates in developed countries.

##### **Estimated additional risk of breast cancer after 10 years' use in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Age at start HRT (years)  | Additional cases Incidence per 1000 never-users of HRT over a 10 year period (50-59 years) * | Risk ratio | Additional cases per 1000 HRT users after 10 years |
|---------------------------|--|------------|--|
| <b>Oestrogen only HRT</b> |  |            |  |
| 50                        | 26.6   | 1.3        | 7.1  |

| Combined oestrogen-progestagen |      |     |      |
|--------------------------------|------|-----|------|
| 50                             | 26.6 | 1.8 | 20.8 |

\*Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

עלון צרכן

...

2. לפני השימוש בתרופה

...

**סרטן שד**

ראיות מצביעות על כך שנטילת תכשירים הורמונליים חלופיים של אסטרוגן-פרוגסטוגן או אסטרוגן בלבד מעלה את הסיכון לסרטן שד.

הסיכון העודף תלוי במשך הזמן בו נטלת את הטיפול בתכשירים אלה. הסיכון הנוסף מתברר במהלך 3 שנות שימוש. לאחר הפסקת הטיפול הסיכון העודף פוחת עם הזמן, אך עלול להמשיך 10 שנים או יותר אם נטלת את התכשיר ההורמונלי החלופי למשך יותר מ-5 שנים.

מהי הסבירות לסרטן השד?

נשים בגילאים 50 - 54 שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי-13-17 מתוך 1000 נשים בממוצע יאובחנו עם סרטן שד במהלך 5 שנים.

בקרב נשים בגילאי 50 המתחילות ליטול תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד למשך 5 שנים, יהיו 16 - 17 מקרים לכל 1000 משתמשות (כלומר, 0 עד 3 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגילאי 50 המתחילות ליטול תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן-פרוגסטוגן למשך 5 שנים, יהיו 21 מקרים לכל 1000 משתמשות (כלומר, 4 עד 8 מקרים נוספים).

נשים בגילאים 50 - 59 שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי-27 מתוך 1000 נשים בממוצע יאובחנו עם סרטן שד לאורך תקופה של 10 שנים.

בקרב נשים בגילאי 50 המתחילות ליטול תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד למשך 10 שנים, יהיו 34 מקרים לכל 1000 משתמשות (כלומר, 7 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגילאי 50 המתחילות ליטול תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן-פרוגסטוגן למשך 10 שנים, יהיו 48 מקרים לכל 1000 משתמשות (כלומר, 21 מקרים נוספים).

אין להשתמש בתכשירים הורמונליים חלופיים בנשים החולות בסרטן השד או סבלו מסרטן השד בעבר השימוש בתכשירים אלה מעלה במקצת את הסיכון לסרטן שד. סיכון זה עולה במקצת גם במקרה בו תום הווסת מגיע בשלב מאוחר יחסית.

בנשים לאחר תום הווסת הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד במשך 5 שנים הסיכון שווה לזה בנשים באותו הגיל שיש להן עדיין ווסת ושאין נוטלות תכשירים הורמונליים חלופיים

בנשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן הסיכון גבוה יותר מבנשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד. אולם תכשיר הורמונלי חלופי משולב המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן מהווה יתרון לרירית הרחם (ראו "סרטן רירית הרחם" בהמשך הסעיף)

הסיכון לסרטן השד בשימוש בכל התכשירים הורמונליים החלופיים עולה ככל שאת נוטלת תכשירים אלה במשך שנים רבות יותר. הסיכון חוזר לסיכון הרגיל, אחרי 5 שנים ממועד הפסקת השימוש בתכשירים אלה.

הסיכון לסרטן השד גבוה יותר גם כאשר:

למישהי מקרובות המשפחה שלך (אמא, אחות, סבתא) היה או יש סרטן השד

את סובלת ממשקל עודף רב

מהי השכיחות לסרטן השד?

בהסתכלות על נשים בגילאי 50-79, במהלך ה-5 שנים הקרובות, בממוצע:

17-9 נשים מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חלופי יסבלו מסרטן השד

13-23 נשים מתוך 1000 נשים הנוטלות תכשיר הורמונלי חלופי משולב המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן בגילאי 50 עד 79 הנוטלות אותו במשך 5 שנים, יסבלו מסרטן השד (4-6 מקרים נוספים)



העלונים המעודכנים נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת תרומד בע"מ בטל: 03-8780111 , [info@truemed.co.il](mailto:info@truemed.co.il)

בברכה  
תרומד בע"מ