

### **הנדון: עדכון עלוני התכשירים Estrofem 1mg, 2mg Film-coated tablets**

חברת נובו נורדיסק בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשירים לעיל.

#### **חומר פעיל:**

Estradiol (as Hemihydrate)

#### **ההתוויות הרשומות לתכשירים:**

- Hormone Replacement Therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women.
- Prevention of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of future fractures, who are tolerant of, or contraindicated for other medicinal products approved for the prevention of osteoporosis.

Estrofem is particularly for women who have been hysterectomised and therefore do not require combined oestrogen/progestagen therapy.

The experience treating women older than 65 years is limited.

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

#### **עדכונים לעלון לרופא:**

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

...

##### **Breast cancer**

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

The Women's Health Initiative study (WHI) 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 the risk of having breast cancer diagnosed that is ~~substantially~~ lower than that found in users of oestrogen-progestagen combinations (see section 4.8).

~~The excess risk becomes apparent after about 3 years of use but returns to baseline within a few (at most 5) years. 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-progestagen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.

#### **4.8 Undesirable effects**

...

##### **Breast cancer risk**

~~Any~~ The increased risk in users of oestrogen-only therapy is ~~substantially~~ 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).



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

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

Age at start HRT range (years)	Incidence Cases per 1,000 never-users of HRT over a 5-year period (50-54 years)*	Risk ratio and 95% CI**	Additional cases per 1,000 HRT users after over 5 years' use (95% CI)
<b>Oestrogen-only HRT</b>			
50 -65	13.3 9-12	1.2	2.7 1-2 (0-3)
<b>Combined oestrogen-progestagen</b>			
50 -65	13.3 9-12	1.6 1-7	8.0 6-(5-7)
* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in developed countries women with BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ).			
** Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use. Note : Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionally.			

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)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 10 year period (50-59 years)*	Risk ratio	Additional cases per 1,000 HRT users after 10 years
<b>Oestrogen-only HRT</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>Combined oestrogen-progestagen</b>			
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.			

...

## דכונים לעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בתרופה

.....

#### סרטן שד

יש עדויות המרמזות לכך עדויות מצביעות על כך שנטילת טיפול הורמונלי חלופי משולב של אסטרוגן ופרוגסטגן, ייתכן שגם טיפול הורמונלי חלופי של או המכיל אסטרוגן בלבד מגדילים מגבירה את הסיכון לסרטן השד. הסיכון הנוסף זה-תלוי במשך הזמן שבו את נוטלת את-הטיפול ההורמונלי החלופי. הסיכון הנוסף מתברר בתוך כמה 3 שנים-שנות טיפול אך הוא חוזר לנורמה תוך כמה שנים (לכל היותר 5). לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי החלופי הסיכון הנוסף פוחת עם הזמן, אך עשוי להימשך 10 שנים או יותר אם נוטלת טיפול הורמונלי חלופי במשך יותר מ- 5 שנים.

בנשים שעברו הסרת רחם והמטופלות בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד במשך 5 שנים, נראתה עליה קלה בסיכון לסרטן השד, או לא נראתה עליה בסיכון כלל.

#### השוואה

בקרב נשים בגילאים 50 עד 79 שאינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, יאבחנו סרטן שד בממוצע אצל 9-13 עד 17 נשים מתוך 1,000 בממוצע, לאורך תקופה של 5 שנים.

בקרב נשים בגיל 50, שמתחילות ליטול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד למשך 5 שנים, יהיו 16-17 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 0 עד 3 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגיל 50, שמתחילות ליטול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן ופרוגסטגן לתקופה של 5 שנים, יהיו 21 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 4 עד 8 מקרים נוספים).



בקרב נשים בגילאים 50 עד 59 שאינן לוקחות טיפול הורמונלי חלופי, 27 מתוך 1,000 במוצע, יאובחנו עם סרטן שד במהלך תקופה של 10 שנים.  
בקרב נשים בגיל 50 שמתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד, למשך 10 שנים, יהיו 34 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 7 מקרים נוספים).  
בקרב נשים בגיל 50 שמתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי משולב של אסטרוגן ופרוגסטן, למשך 10 שנים, יהיו 48 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 21 מקרים נוספים).  
בנשים בגיל 50 עד 79 הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן-פרוגסטן יאובחנו 13 עד 23 מקרים-מתוך 1,000 משתמשות לאורך תקופה של 5 שנים (כלומר, 4 עד 6 מקרים נוספים).

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום: נובו נורדיסק בע"מ, רח' עתיר ידע 1, כפר-סבא 4464301, ישראל.  
טלפון: 09-7630444, פקס: 09-7630456.

בברכה,  
שלומית צור  
רוקחת ממונה  
נובו נורדיסק בע"מ