

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Estrofem mite, 1 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 37,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

Czerwone, powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym oznaczeniem NOVO 282. Średnica: 6 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.

Produkt leczniczy Estrofem mite jest wskazany do stosowania głównie u kobiet z usuniętą macicą, a więc niewymagających stosowania złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Estrofem mite zawiera wyłącznie estrogen i jest przeznaczony do stosowania w HTZ. Estrofem mite przyjmuje się doustnie, raz na dobę, bez przerwy w stosowaniu. Leczenie objawów menopauzalnych powinno się rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki hormonów i być kontynuowane przez możliwie najkrótszy czas (patrz także punkt 4.4).

Zwiększenie lub zmniejszenie dawki dobowej można rozważyć, gdy po trzech miesiącach leczenia nie wystąpi zadowalające złagodzenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów lub, gdy produkt leczniczy nie jest dobrze tolerowany.

U kobiet z usuniętą macicą, leczenie produktem leczniczym Estrofem mite można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet z zachowaną macicą, niemiesiączkujących i stosujących dotychczas sekwencyjną HTZ, leczenie produktem leczniczym Estrofem mite można rozpocząć w piątym dniu krwawienia, tylko w skojarzeniu z progestagenem przez co najmniej 12-14 dni. U kobiet stosujących dotychczas ciągłą złożoną HTZ, leczenie produktem leczniczym Estrofem mite razem z progesteronem można rozpocząć w dowolnym dniu. Rodzaj i dawka progestagenu powinny zapewnić zahamowanie proliferacji endometrium wywołanej estrogenami (patrz także punkt 4.4).

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę, powinna przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, powinna wyrzucić tę nieprzyjętą tabletkę.

Pominięcie dawki u kobiet z zachowaną macicą może zwiększyć prawdopodobieństwo krwawienia lub plamienia.

Jeśli wcześniej nie stwierdzono endometriozy nie zaleca się stosowania progestagenu u kobiet z usuniętą macicą.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium).
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynne lub ostatnio przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki prób wątrobowych nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Porfiria.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki występują objawy menopauzy niekorzystnie wpływające na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzać ocenę stosunku korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy (ze względu na niewydolność jajników lub ich usunięcie) są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

#### Badanie lekarskie i (lub) badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub zmianą HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i zagrożeń związanych z leczeniem. W okresie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj indywidualnie do każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej „Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

#### Choroby wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń występuje u pacjentki obecnie, występowało w przeszłości i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga dokładnego monitorowania. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione schorzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem leczniczym Estrofem mite:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza,

- czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez,
- kamica żółciowa,
- migrena lub nasilone bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

#### Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

Zaleca się natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,
- bóle głowy typu migrenowego,
- ciąża.

#### Hiperplazja endometrium i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania estrogenów w monoterapii przez długi czas. Zaobserwowane ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących estrogeny ogólnoustrojowo w monoterapii zwiększa się 2- do 12-krotnie w porównaniu z kobietami niestosującymi takiej terapii, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Ryzyko może pozostać zwiększone przez 10 lat od zakończenia leczenia.

Zastosowanie dodatkowo progestagenów przez co najmniej 12 dni w cyklu u kobiet z zachowaną macicą zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem estrogenów w monoterapii w HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia lub plamienia wystąpią po pewnym czasie trwania leczenia lub utrzymują się po jego zakończeniu, należy dokładnie zdiagnozować przyczynę krwawienia, wykonując także biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu.

Nie zrównoważona stymulacja estrogenami może prowadzić do stanu przednowotworowego lub nowotworu w przetrwałych ogniskach endometriozy. U kobiet po histerektomii, u których wcześniej stwierdzono endometriozę lub u których stwierdzono przetrwałe ogniska endometriozy, należy rozważyć włączenie progestagenu podczas hormonalnej terapii zastępczej.

#### Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Badanie Women's Health Initiative (WHI) nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrycie raka piersi.

### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo tych zdarzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko ŻChZZ i stosowanie HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała - WMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  p.c.), ciąża lub okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy i rak. Nie ma zgodnego poglądu dotyczącego wpływu żyłaków na wystąpienie ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym, należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, zalecane jest okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po pełnym uruchomieniu pacjentki.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń jest wykrywana w czasie badania przesiewowego). Jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u członków rodziny lub jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń), HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Należy poinformować pacjentkę o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (tzn. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

## Choroba naczyń wieńcowych

Brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną na występowanie wpływu chroniącego przed zawałem serca u kobiet z lub bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub tylko estrogenową HTZ. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby naczyń wieńcowych u kobiet z usuniętą macicą stosujących estrogeny w monoterapii.

## Udar niedokrwienny mózgu

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa i monoterapia estrogenowa stosowana ogólnoustrojowo są związane z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, to całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

## Inne stany

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, dlatego też pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli.

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertriglicydemią powinny być uważnie monitorowane podczas stosowania estrogenów lub złożonych produktów leczniczych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia triglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki, stwierdzone w tej grupie pacjentek.

Estrogeny egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub stężenie T3 (oceniane metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globuline, SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązaných lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina,  $\alpha$ -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Dostępne są dane dotyczące prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

## Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonych, złożonych z określonych substancji czynnych (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru) u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej niż u kobiet leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu

częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.5.

#### Substancje pomocnicze

Tabletki produktu leczniczego Estrofem mite zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metabolizm estrogenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów metabolizujących produkty lecznicze, w szczególności enzymów cytochromu P450, do których zalicza się przeciwpadaczkowe produkty lecznicze (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i przeciwwirusowe produkty lecznicze (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, będące silnymi inhibitorami, podane równocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

Zwiększenie metabolizmu estrogenów może prowadzić klinicznie do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień.

#### Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny jednocześnie z lamotryginą prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszać kontrolę napadów padaczkowych. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji pomiędzy podawaną hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, przewiduje się możliwość występowania takiej interakcji, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów padaczkowych u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

#### Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych w przypadku jednoczesnego podawania środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i terapii skojarzonych złożonych z określonych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru; glekaprewir/pibrentaswir) istotnie częściej niż u pacjentek leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonego stężenia aminotransferaz była podobna jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Estrofem mite nie jest wskazane w okresie ciąży. Jeżeli w czasie stosowania produktu leczniczego Estrofem mite zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny i progestageny, wskazują na brak działania teratogennego i toksycznego na płód.

### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Estrofem mite nie jest wskazane w okresie karmienia piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu leczniczego Estrofem mite na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Dane pochodzące z badań klinicznych

W przeprowadzonych badaniach klinicznych u mniej niż 10% pacjentek wystąpiły działania niepożądane produktu leczniczego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość lub ból piersi, ból brzucha, obrzęki i ból głowy.

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są opisane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	depresja	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	
<b>Zaburzenia oka</b>		zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		zatorowość żylna
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha, nudności	niestrawność, wymioty, wzdęcia i (lub) wiatry
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		kamica żółciowa
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka lub pokrzywka



<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	kurcze mięśni kończyn dolnych	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	tkliwość, powiększenie lub ból piersi	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	obrzęki obwodowe	
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększenie masy ciała	

#### Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie jest lub może być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Estrofem mite.

Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (<1/10 000, o częstości nieznannej – nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu może być niedoszacowane z powodu zbyt rzadkiego zgłaszania nieistotnych klinicznie i dobrze znanych działań niepożądanych. Przedstawiona częstość ich występowania powinna być interpretowana z uwzględnieniem tego faktu:

- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny),
- zaburzenia układu nerwowego: nasilenie migreny, udar mózgu, zawroty głowy, depresja,
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nieregularne krwawienia z dróg rodnych\*,
- badania diagnostyczne: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem estrogenami:

- zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy oraz zatorowość płucna,
- choroba pęcherzyka żółciowego,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa, świąd,
- kandydoza pochwy,
- estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe, np. rak endometrium (patrz punkt 4.4), hiperplazja endometrium lub powiększenie mięśniaków macicy\*,
- bezsenność,
- padaczka,
- zaburzenia libido NOS (ang. not otherwise specified - niezdefiniowane inaczej),
- nasilenie astmy,
- prawdopodobnie demencja (patrz punkt 4.4).

\* u kobiet z zachowaną macicą

#### Ryzyko raka piersi

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależy od długości stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

### Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

#### Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

#### Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

#### Amerykańskie badania WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania HTZ

Przedział wiekowy (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi.

\*\* W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, ryzyko nie zwiększyło się w czasie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

## Ryzyko raka endometrium

### *Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą*

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest wskazane, gdyż zwiększa ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania estrogenów w monoterapii oraz dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat. Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu zapobiega temu zwiększonemu ryzyku. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększa ryzyka raka endometrium (RR 1,0; (0,8-1,2)).

## Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

## Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej:

### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania HTZ**

<b>Przedział wiekowy (lata)</b>	<b>Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat</b>	<b>Współczynnik ryzyka i 95% CI</b>	<b>Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)</b>
<b>Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Badanie u kobiet z usuniętą macicą

## Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

## Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

### **Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego\* w okresie 5 lat stosowania HTZ**

<b>Przedział wiekowy (lata)</b>	<b>Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat</b>	<b>Współczynnik ryzyka i 95% CI</b>	<b>Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)</b>
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Nie jest dostępne swoiste antidotum i stosuje się leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: estrogeny naturalne i półsyntetyczne, kod ATC: G03CA03.

Substancja czynna, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia niedobór estrogenów u kobiet w okresie menopauzy i powoduje zniesienie objawów menopauzalnych.

Ustąpienie objawów menopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17 $\beta$ -estradiolu firmy Novo Nordisk, zawartego w produkcie leczniczym Estrofem mite, następuje jego szybkie i efektywne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu, ok. 44 pg/ml (zakres 30-53 pg/ml), osiągnięte jest w ciągu 4-6 godzin po przyjęciu 2 mg. Okres półtrwania 17 $\beta$ -estradiolu wynosi około 14-16 godzin. Więcej niż 90% 17 $\beta$ -estradiolu wiąże się z białkami osocza.

17 $\beta$ -estradiol jest utleniany do estronu, który następnie podlega przemianie do siarczanu estronu. Obie przemiany zachodzą głównie w wątrobie. Estrogeny są wydzielane z żółcią i ponownie absorbowane z jelita. W krążeniu jelitowo-wątrobowym zachodzi rozpad. 17 $\beta$ -estradiol i jego metabolity są wydalane z moczem (90-95%) w postaci nieaktywnych związanych glukuronianów i siarczanów lub z kałem (5-10%) w postaci niezwiązanej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy gatunkami zwierząt oraz między zwierzętami a ludźmi, wyniki badań przedklinicznych mają ograniczoną wartość prognostyczną dotyczącą zastosowania estrogenów u ludzi.

W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano obumieranie zarodka już po podaniu estradiolu i estradiolu walerianianu w małych dawkach. Ponadto obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację męskich płodów.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka poza opisanymi w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna,  
skrobia kukurydziana,  
hydroksypropyloceluloza,  
talk,  
magnezu stearynian.

#### Otoczka tabletki:

hypromeloza,  
żelaza tlenek czerwony (E172),  
tytanu dwutlenek (E171),  
glikol propylenowy,  
talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 25 °C.  
Nie przechowywać w lodówce.  
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 tabletek w opakowaniu kalendarzykowym.

Opakowanie kalendarzykowe składa się z 3 następujących części:

- podstawy wykonanej z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- owalnej przykrywki wykonanej z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy wykonanej z kolorowego nieprzezroczystego polistyrenu.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsværd  
Dania

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8232

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lipca 2000 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2013 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**