SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2010 -10-15

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estrofem mite, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Czerwona, powlekana, dwuwypukła tabletka z wytłoczonym napisem NOVO 282. Średnica: 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) - leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie.

Produkt Estrofem mite jest przeznaczony do stosowania głównie u kobiet z usuniętą macicą i dlatego nie jest wymagane stosowanie złożonego leczenia estrogenowo-progestagenowego.

Doświadczenie w leczeniu kobiet powyżej 65 roku życia jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Estrofem mite, zawierający tylko estrogen, jest przeznaczony do stosowania w HTZ. Produkt Estrofem mite nie powinien być stosowany u kobiet z zachowaną macicą, chyba, że w skojarzeniu z odpowiednią dawką progestagenu stosowanego, przez co najmniej 12 - 14 dni każdego cyklu.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów menopauzalnych powinny przebiegać z wykorzystaniem najmniejszej skutecznej dawki hormonów w możliwie najkrótszym czasie (patrz także punkt 4.4).

Należy rozważyć zwiększenie lub zmniejszenie dawki dobowej, gdy po trzech miesiącach leczenia nie wystąpi zadawalające złagodzenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów lub, gdy lek nie jest dobrze tolerowany.

Produkt Estrofem mite przyjmuje się doustnie, raz na dobę bez przerw. U kobiet niemiesiączkujacych i niestosujących HTZ lub kobiet leczonych innym produktem estrogenowym lub stosujących ciągłą złożoną HTZ leczenie produktem Estrofem mite można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet stosujących dotychczas sekwencyjną HTZ leczenie należy rozpocząć w piątym dniu krwawienia. U kobiet z zachowaną macicą należy dodatkowo stosować progestagen (ciągle lub sekwencyjne), przez co najmniej 12-14 dni każdego cyklu. Rodzaj i dawka progestagenu powinny zapewnić zahamowanie proliferacji endometrium wywołanej estrogenami (patrz także punkt 4.4).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć jedną tabletkę, powinna przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe w ciągu następnych 12 godzin. W przeciwnym razie należy wyrzucić tę nieprzyjętą tabletkę, a leczenie należy kontynuować przyjmując kolejną tabletkę następnego dnia. Pominięcie dawki u kobiet z zachowana macicą może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Rak piersi - rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie
- Nowotwory estrogenozależne - rozpoznane lub podejrzewane, (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta idiopatyczna lub rozpoznana obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- 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
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki obecne są 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.

Badanie lekarskie/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 występowania zagrożenia związanego z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku.
Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz podpunkt Rak piersi). Badania diagnostyczne, w tym mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Choroby wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którakolwiek z niżej wymienionych chorób występuje u pacjentki obecnie, pojawiła się niedawno i (lub) nasiliła się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione choroby mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem Estrofem mite:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza,
- przebyte zaburzenia zatorowo-zakrzepowe lub obecność czynników zwiększających ryzyko ich wystąpienia (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenów, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych,

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Miodowa 15

- kamica żółciowa,
- migrena lub nasilone bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leku

Zaleca się natychmiastowe odstawienie leku w następujących przypadkach:

- żółtaczka i zaburzenia czynności wątroby,
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi,
- napady bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja endometrium

Kobiety z zachowaną macicą stosujące wcześniej same estrogeny (bez wstawki progestagenowej) powinny być dokładnie zbadane przed rozpoczęciem stosowania produktu Estrofem mite w celu wykluczenia hiperplazji lub złośliwego rozrostu endometrium.

Ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania samych estrogenów przez długi czas (patrz punkt 4.8). Zastosowanie dodatkowo progestagenów, przez co najmniej 12 dni cyklu, u kobiet z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.

Nie przeprowadzono badań wpływu doustnego stosowania większych dawek estrogenów niż 2 mg w skojarzeniu z progestagenami na endometrium.

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

Niezrównoważona 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 dodanie progestagenu podczas hormonalnej terapii zastępczej.

Rak piersi

Randomizowane badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo (The Women's Health Initiative study – WHI) i badania epidemiologiczne, w tym również Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących w HTZ przez kilka lat estrogeny, złożone produkty estrogenowo-progestagenowe lub tibolon (patrz punkt 4.8).

Dla wszystkich produktów do HTZ zwiększone ryzyko jest widoczne po kilku latach leczenia i wzrasta wraz z wydłużeniem czasu ich stosowania. W ciągu kilku lat od zakończenia leczenia (do 5 lat) ryzyko to powraca do wartości wyjściowych.

W badaniu MWS stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia raka piersi podczas stosowania skoniugowanych estrogenów (CEE) lub estradiolu (E2) zwiększyło się po włączeniu do leczenia progestagenu podawanego sekwencyjnie lub w sposób ciągły, niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie stwierdzono różnicy w występowaniu ryzyka, podając produkty różnymi drogami.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

W badaniu WHI stosowanie skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) w sposób ciągły złożony związane było z występowaniem raków piersi o nieco większych rozmiarach i częściej dających przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

HTZ, zwłaszcza estrogenowo-progestagenowa, zwiększa gęstość mammograficzną piersi i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrycie raka piersi.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane ze zwiększonym względnym ryzykiem rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Badanie randomizowane z grupą kontrolną oraz badania epidemiologiczne wykazały 2-3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentek stosujących HTZ w porównaniu z pacjentkami nieleczonymi. U kobiet niestosujących HTZ liczba przypadków ŻChZZ, które wystąpią w ciągu 5 lat, wynosi 3 przypadki na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat i 8 przypadków na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Przewiduje się, że u zdrowych kobiet stosujących HTZ przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w 5-letnim okresie leczenia będzie wynosiła od 2 do 6 przypadków (najprawdopodobniej 4) na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat i od 5 do 15 przypadków (najprawdopodobniej 9) na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie.

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ŻChZZ w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, otyłość znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała - WMC > 30 kg/m^2 pc.) i toczeń rumieniowaty układowy. Nie ma zgodnego poglądu na wpływ żylaków na przebieg ŻChZZ.

U pacjentek z nawracającymi epizodami zatorowo-zakrzepowymi lub ŻChZZ w wywiadzie istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ. HTZ może to ryzyko zwiększyć. Przebyte w przeszłości nawracające epizody ŻChZZ u pacjentki lub jej bliskich krewnych lub samoistne poronienia powinny być brane pod uwagę w celu wykluczenia predyspozycji do wystąpienia ŻChZZ. Dopóki czynniki te nie zostaną w pełni zbadane lub nie zostanie rozpoczęte stosowanie leków przeciwzakrzepowych, HTZ powinna być przeciwwskazana. U kobiet, które są leczone produktami przeciwzakrzepowymi, należy dokładnie rozważyć korzyści stosowania HTZ oraz związane z nią ryzyko.

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może być okresowo zwiększone przez długotrwałe unieruchomienie, rozległe urazy lub zabiegi chirurgiczne. Tak jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, szczególnie w obrębie jamy brzusznej, lub operacją ortopedyczną kończyn dolnych, należy rozważyć okresowe odstawienie HTZ na cztery do sześciu tygodni przed zabiegiem. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po odzyskaniu przez pacjentkę zdolności ruchowej.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki 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 niedokrwienna serca

Badania randomizowane z grupą kontrolną nie dostarczyły dowodów na istnienie korzystnego wpływu stosowania skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu (MPA) w sposób ciągły złożony na układ sercowo-naczyniowy. Dwa duże badania kliniczne (WHI oraz HERS – Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study) wykazały możliwość zwiększonego ryzyka zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego w pierwszym roku stosowania leczenia i braku korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Badania randomizowane z grupą kontrolną dostarczyły tylko częściowych danych dotyczących wpływu innych produktów stosowanych w HTZ na zapadalność lub

ZDROWIA
Farmacji
Warszawa

śmiertelność w chorobach układu krążenia. Nie ma pewności, że wyniki dwóch powyższych badań odnoszą się do innych produktów stosowanych w HTZ.

Udar

Jedno duże randomizowane badanie kliniczne (badanie WHI) wykazało, jako drugorzędowy punkt końcowy, zwiększone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego u zdrowych kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA w terapii ciągłej złożonej. Przewiduje się, że u kobiet niestosujących HTZ liczba przypadków wystąpienia udaru na przestrzeni 5 lat wyniesie 3 przypadki na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat i 11 przypadków na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Przewiduje się, że u zdrowych kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia udaru będzie wynosiła od 0 do 3 przypadków (najprawdopodobniej 1) na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat i od 1 do 9 przypadków (najprawdopodobniej 4) na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Nie ma pewności, czy ryzyko to dotyczy innych produktów stosowanych w HTZ.

Rak jajnika

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy długotrwałym (od 5 do 10 lat) stosowaniem samych estrogenów w HTZ przez kobiety z usuniętą macicą a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika. Nie ma pewności, czy długotrwałe stosowanie złożonej HTZ wiąże się z innym ryzykiem wystąpienia raka jajnika niż w przypadku stosowania samych estrogenów.

Inne

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli. U pacjentek z krańcową niewydolnością nerek należy spodziewać się zwiększonego stężenia substancji czynnych produktu Estrofem mite, co wymaga dokładnej obserwacji.

Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicerydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki, które opisywano w tej grupie pacjentek.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego przez jod związany z białkiem (PBI), zwiększenia stężenia T4 (ocenianego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimunologiczną) lub T3 (ocenianego metodą radioimunologiczną). Wychwyt 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 kortykostroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α-I-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Brak jest dostatecznych dowodów na potwierdzenie poprawy funkcji poznawczych. Są dostępne dane z badania WHI odnośnie do prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie CEE i MPA w terapii ciągłej złożonej po 65 roku życia. Nie wiadomo, czy te dane odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie i innych produktów do HTZ.

Tabletki Estrofem mite zawierają laktozę. Pacjentki z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy, nie powinny stosować produktu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwzakaźne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir i nelfinawir, będące silnymi inhibitorami, podane równocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów.

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

4.6 Ciąża lub laktacja

Stosowanie produktu Estrofem mite nie jest wskazane w ciąży.
Jeżeli w czasie stosowania produktu 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.

Laktacja

Stosowanie produktu Estrofem mite nie jest wskazane w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wiadomo o takim wpływie.

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych u mniej niż 10% pacjentek wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość lub ból piersi, ból brzucha, obrzęki i ból głowy.
Podane poniżej działania niepożądane mogą wystąpić w czasie stosowania produktu Estrofem mite:

Układ	**Bardzo częste** (>1/10)	**Częste** (>1/100; <1/10)	**Niezbyt częste** (>1/1000; <1/100)	**Rzadkie** (>1/10 000; <1/1000)
Zaburzenia psychiczne		depresja		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia (niezdefiniowane inaczej)	
Zaburzenia naczyń			zatory żylne (niezdefiniowane inaczej)	

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Miodowa 15

Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha lub nudności	niestrawność, wymioty, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka lub pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		skurcze mięśni kończyn dolnych		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		tkliwość, powiększenie lub ból piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki		
Badania		zwiększenie masy ciała		

Rak piersi

Na podstawie wyników wielu badań epidemiologicznych i randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (The Women's Health Initiative study – WHI) ocenia się, że ryzyko wystąpienia raka piersi zwiększa się wraz z czasem stosowania HTZ u pacjentek przyjmujących obecnie lub w ostatnim czasie produkty do HTZ.

Podczas stosowania samych estrogenów w HTZ szacunkowe oceny względnego ryzyka (RR) po przeanalizowaniu oryginalnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych, (z których >80% przeprowadzono z wykorzystaniem samych estrogenów) i danych z badania epidemiologicznego Milion Women Study (MWS) są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (95% CI w zakresie 1,21 - 1,49) i 1,30 (95% CI w zakresie 1,21 - 1,40).

W kilku badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ w porównaniu do stosowania samych estrogenów.

Badanie MWS wykazało, że w porównaniu z grupą kobiet nigdy niestosujących HTZ, stosowanie różnych rodzajów złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ było związane z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12) niż stosowanie samych estrogenów (RR = 1,30, 95% CI: 1,21 - 1,40) czy tibolonu (RR = 1,45, 95% CI: 1,25 - 1,68).

W badaniu WHI ryzyko ocenione zostało na poziomie 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) po 5,6 latach stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) w porównaniu z placebo.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
01-952 Warszawa
Miodowa 15

Bezwzględne ryzyko wystąpienia raka piersi oszacowane na podstawie wyników badań MWS i WHI przedstawiono poniżej.

W badaniu MWS oszacowano, na podstawie znanych przypadków wystąpienia raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- wśród kobiet niestosujących HTZ - 32 kobiety na 1000 będą miały zdiagnozowanego raka piersi między 50 a 64 rokiem życia;
- wśród kobiet stosujących HTZ obecnie lub w ostatnim czasie - liczba dodatkowych przypadków raka piersi zdiagnozowanego w tym samym przedziale wiekowym będzie wynosiła na 1000 kobiet:
    - dla stosujących same estrogeny w HTZ:
        - przez 5 lat - od 0 do 3 przypadków raka piersi (najprawdopodobniej 1,5),
        - przez 10 lat - od 3 do 7 przypadków (najprawdopodobniej 5).
    - dla stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ:
        - przez 5 lat - od 5 do 7 przypadków (najprawdopodobniej 6),
        - przez 10 lat - od 18 do 20 przypadków (najprawdopodobniej 19).

W badaniu WHI oszacowano, że wśród kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ (CEE + MPA) w przedziale wiekowym od 50 do 79 lat po upływie 5,6 lat wystąpi dodatkowo 8 przypadków zachorowania na inwazyjnego raka piersi na 10 000 pacjentolat.
Zgodnie z tymi przewidywaniami oszacowano, że:

- dla 1000 kobiet z grupy placebo:
    - zdiagnozowanych zostanie 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat;
- dla 1000 kobiet z grupy stosującej złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ liczba dodatkowych przypadków będzie wynosiła:
    - od 0 do 9 (najprawdopodobniej 4) w ciągu 5 lat stosowania.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest podobna do liczby dla kobiet rozpoczynających HTZ bez względu na wiek, w którym rozpoczęły leczenie (w przedziale wiekowym od 45 do 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium i raka endometrium zwiększa się wraz z czasem stosowania samych estrogenów. W przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych wykazano, że przewidywane ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi 5 przypadków na 1000 kobiet w przedziale wiekowym od 50 do 65 lat, które nie stosowały HTZ.
U kobiet stosujących same estrogeny w zależności od czasu trwania leczenia i dawki przyjmowanych estrogenów obserwuje się od 2 do 12-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka endometrium. Dodanie progestagenu do leczenia samymi estrogenami znacznie redukuje to zwiększone ryzyko.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu na rynek

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie jest lub może być związane ze stosowaniem produktu Estrofem mite. Częstość zgłaszanych spontanicznych zdarzeń niepożądanych jest bardzo rzadka (<1/10 000 pacjentolat). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu na rynek dotyczy najczęściej zgłoszeń nieistotnych klinicznie i(lub) dobrze znanych działań niepożądanych. Przedstawiona częstość ich występowania powinna być interpretowana w następujący sposób:

- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nieregularne krwawienia z dróg rodnych*,
- Zaburzenia układu nerwowego: nasilenie migreny, udar, zawroty głowy, depresja,
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka,
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie,
- Badania: zwiększenie ciśnienia krwi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Miodowa 15

Następujące działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem innego leczenia estrogenowego:

- zawał mięśnia sercowego, choroba zastoinowa serca, udar,
- żylna choroba zatorowo-zakrzepowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn lub miednicy, zatorowość płucna, która występuje znacznie częściej u kobiet stosujących HTZ niż u niestosujących. Dalsze informacje w punkcie 4.3 Przeciwwskazania oraz 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania,
- choroba pęcherzyka żółciowego,
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzkowy, wysypka krwotoczna, plamica naczyniowa,
- kandydoza pochwy,
- ryzyko rozwoju złośliwego, estrogeno-zależnego raka endometrium (patrz punkt 4.4), hiperplazja endometrium lub powiększenie włókniaków macicy*,
- bezsenność,
- padaczka,
- zaburzenia libido (niezdefiniowane inaczej),
- nasilenie astmy,
- prawdopodobnie demencja (patrz punkt 4.4).

* u kobiet z zachowaną macicą

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: G03C A03
Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i leki wpływające na czynność układu płciowego, estrogeny naturalne i półsyntetyczne, leki proste.

Substancja czynna 17β-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.

Endogenny 17β-estradiol indukuje powstanie i utrzymuje pierwszo- i drugorzędowe cechy płciowe. Działanie biologiczne 17β-estradiolu odbywa się za pośrednictwem wielu specyficznych receptorów estrogenowych. Kompleks steroid-receptor łączy się z komórkowym DNA i pobudza syntezę specyficznych białek.

17β-estradiol zwiększa SHBG-BC (pojemność wiązania globuliny wiążącej hormony płciowe) i CBG-BC (pojemność wiązania globuliny wiążącej kortykosteroidy). Wydzielanie gonadotropin FSH (hormonu stymulującego wzrost pęcherzyków Graffa) i LH (hormonu luteinizującego) jest zahamowane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17β-estradiolu następuje jego szybkie i skuteczne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga on w ciągu 4-6 godzin. Okres półtrwania 17β-estradiolu wynosi około 14-16 godzin. Więcej niż 90% 17β-estradiolu wiąże się z białkami osocza.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Urzędowa Farmac

17β-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. 17β-estradiol i jego metabolity są wydalane z moczem (90-95%) w postaci nieaktywnych związanych siarczanów i glukuronianów 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, wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację męskich płodów już po podaniu estradiolu i walerianu estradiolu w małych dawkach.

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie stanowią szczególnego ryzyka dla człowieka poza tymi opisanymi w odpowiednich rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Skład otoczki tabletki:
hypromeloza,
talk,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek czerwony (E172),
glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w opakowaniu kalendarzykowym

Opakowanie kalendarzykowe składa się z następujących 3 części:
- podstawy wykonanej z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- owalnej przykrywki wykonanej z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy wykonanej z kolorowego nieprzezroczystego polistyrenu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/8232

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 lipca 2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 grudnia 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -12- 17
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
Warszawa