

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 następných 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 kg/m² 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 żylną 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 niedokrwiennego 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 niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -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 ALT

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 ALT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności ALT 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.

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 przeciwwzakazne produkty lecznicze (ryfampicyna, ryfabutylna, 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.

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 ALT 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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia psychiczne	depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia
Zaburzenia naczyniowe		zatorowość żylna
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	niestrawność, wymioty, wzdęcia i (lub) wiatry
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka lub pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni kończyn dolnych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość, powiększenie lub ból piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe	
Badania diagnostyczne	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 Estroferm mite.

Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (<1/10 000, o częstości nieznaney – 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/m²)

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
------------------------------------	---	----------------------------	---

HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). 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/m²)

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
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). 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)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
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

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)
Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
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

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)
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, fax: + 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 β -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 β -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 β -estradiolu wynosi około 14-16 godzin. Więcej niż 90% 17 β -estradiolu wiąże się z białkami osocza.

17 β -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 β -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

04/2022

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Estrofem mite, 1 mg, tabletki powlekane
Estradiolum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera m.in. laktozę jednowodną, dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8232

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę – Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Estrofem mite

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC 05909990823215
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Estrofem mite
tabletki powlekane
estradiol 1 mg (w postaci estradiolu półwodnego)
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek powlekanych

6. INNE

Lek zawiera m.in. laktozę jednowodną, dodatkowe informacje – patrz ulotka.

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Estrofem mite, 1 mg, tabletki powlekane

Estradiolum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Estrofem mite i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Estrofem mite
3. Jak stosować lek Estrofem mite
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Estrofem mite
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Estrofem mite i w jakim celu się go stosuje

Estrofem mite to lek do stosowania w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Lek zawiera żeński hormon – estradiol. Lek Estrofem mite jest wskazany do stosowania u kobiet po menopauzie, w szczególności u kobiet, które mają usuniętą macicę (po zabiegu histerektomii) i dlatego nie wymagają stosowania złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej.

Estrofem mite jest stosowany w celu:

łagodzenia objawów pojawiających się po menopauzie

W okresie menopauzy stężenie estrogenów produkowanych w organizmie kobiety zmniejsza się, co może powodować pojawienie się objawów takich jak uczucie gorąca na twarzy, szyi i klatce piersiowej (“uderzenia gorąca”). Estrofem mite pomaga łagodzić te objawy. Estrofem mite powinien być przepisany pacjentce tylko wtedy, gdy objawy te poważnie utrudniają codzienne życie.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Estrofem mite

Wywiad lekarski i regularne badania lekarskie

Stosowanie HTZ niesie ze sobą ryzyko, które powinno być rozważone, gdy pacjentka decyduje się rozpocząć stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub kontynuować jej stosowanie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (ze względu na niewydolność jajników lub zabieg chirurgiczny) jest ograniczone. Jeśli pacjentka przechodzi przedwczesną menopauzę ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może się różnić. Należy porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem (lub ponownym rozpoczęciem) HTZ lekarz powinien przeprowadzić wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz zdecyduje o przeprowadzeniu badań, w tym badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeśli są niezbędne.

Jeżeli pacjentka zdecyduje się stosować Estrofem mite, powinna regularnie zgłaszać się na badania lekarskie (przynajmniej raz w roku). Podczas tych badań, powinna rozważyć z lekarzem korzyści i zagrożenia płynące ze stosowania leku Estrofem mite.

Pacjentka powinna regularnie przechodzić badania mammograficzne, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Kiedy nie stosować leku Estrofem mite

Jeśli wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń lub jeśli ma się wątpliwości, **należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Estrofem mite.

Nie należy rozpoczynać stosowania leku Estrofem mite, jeśli:

- pacjentka ma **uczulenie na estradiol** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6. „Zawartość opakowania i inne informacje”);
- rozpoznano, podejrzewa się lub występował w przeszłości **rak piersi**;
- rozpoznano, podejrzewa się lub występował w przeszłości **nowotwór estrogenozależny**, taki jak rak błony śluzowej macicy (rak endometrium);
- występują nieprawidłowe **krwawienia z dróg rodnych**, niezdiagnozowane przez lekarza;
- występuje **nadmierny rozrost błony śluzowej trzonu macicy** (hiperplazja endometrium) i nie jest ona leczona;
- rozpoznano lub występowały w przeszłości **zakrzepy krwi w żyłach** (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna);
- występują **zaburzenia krzepnięcia krwi** (zaburzenie ze skłonnością do zakrzepicy, takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- występują lub występowały w przeszłości choroby wywołane przez zakrzepy krwi w tętnicach, (zaburzenia zakrzepowo-zatorowe), takie jak **choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego**;
- występują lub występowały w przeszłości **choroby wątroby**, a wyniki prób wątrobowych nie powróciły do wartości prawidłowych;
- występuje **rzadka, dziedziczna choroba krwi – porfiria**.

Jeżeli którykolwiek z wyżej wymienionych stanów pojawi się po raz pierwszy podczas stosowania leku Estrofem mite, należy przerwać jego stosowanie i skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Estrofem mite należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości niżej wymienionych chorób, gdyż mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie stosowania leku Estrofem mite. W tych przypadkach lekarz może stwierdzić, że pacjentka wymaga szczególnie dokładnego monitorowania:

- mięśniaki macicy (włókniaki),
- rozrost błony śluzowej macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) w wywiadzie,
- czynniki zwiększające ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”)
- czynniki zwiększające ryzyko nowotworów estrogenozależnych (rak piersi u matki, siostry lub babki),
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi,
- choroba wątroby, np. gruczolak wątroby (nowotwór łagodny),
- cukrzyca,
- kamica żółciowa,
- migrena lub nasilone bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy (choroba autoimmunologiczna),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- choroba ucha prowadząca do stopniowej utraty słuchu (otoskleroza),

- duże stężenie tłuszczów we krwi (triglicerydów),
- zatrzymanie płynów w organizmie na skutek niewydolności krążenia lub nerek,
- dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy.

W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ **zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania leku Estrofem mite oraz kontakt z lekarzem:**

- jeśli wystąpi którekolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie „Kiedy nie stosować leku Estrofem mite”;
- jeśli skóra lub białkówki oczu żółkną (żółtaczką) lub wystąpią zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli wystąpi obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła, i (lub) trudności z przełykaniem albo pokrzywka, jednocześnie z utrudnionym oddychaniem, które wskazują na obrzęk naczynioruchowy;
- jeśli wystąpi istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (objawami zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi mogą być np. ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy);
- jeśli wystąpi migrenowy ból głowy;
- jeśli zostanie stwierdzona ciąża;
- jeśli wystąpią oznaki zakrzepu krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu (duszność).

W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”.

Uwaga: Estrofem mite nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od momentu wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem.

HTZ i rak

Nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ zwiększa ryzyko nadmiernego rozrostu błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i raka błony śluzowej macicy (raka endometrium).

Przyjmowanie progestagenu w skojarzeniu z estrogenem przez co najmniej 12 dni każdego 28-dniowego cyklu chroni przed dodatkowym ryzykiem, tak więc lekarz może przepisać dodatkowo progestagen pacjentce z zachowaną macicą. Natomiast jeżeli pacjentka ma usuniętą macicę (histerektomia) należy porozmawiać z lekarzem, czy przyjmowanie tego leku bez połączenia z progestagenem jest bezpieczne.

Porównanie

U kobiet, które mają zachowaną macicę i nie stosują HTZ, średnio u 5 na 1000 zostanie zdiagnozowany rak endometrium w wieku od 50 do 65 lat.

W zależności od czasu trwania leczenia i dawki przyjmowanych estrogenów, u kobiet w wieku od 50 do 65 lat, które mają zachowaną macicę i stosują wyłącznie estrogeny w HTZ, u 10 do 60 kobiet na 1000 zostanie zdiagnozowany rak endometrium (tj. liczba dodatkowych przypadków wyniesie od 5 do 55).

Niespodziewane krwawienia

W trakcie przyjmowania leku Estrofem mite pojawi się comiesięczne krwawienie (tzw. krwawienie z odstawienia). Natomiast jeżeli pojawi się niespodziewane krwawienie lub plamienie pomiędzy comiesięcznym krwawieniem, które:

- utrzymuje się dłużej niż przez pierwsze 6 miesięcy,

- pojawi się po stosowaniu leku Estrofem mite przez dłużej niż 6 miesięcy,
- utrzymuje się pomimo zaprzestania stosowania HTZ,

należy skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to możliwe.

Rak piersi

Dane potwierdzają, że przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania HTZ. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 13 do 17 na 1000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 21 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do 8 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 27 na 1000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Pacjentka powinna regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek zmian w piersiach, takich jak:

- marszczenie się skóry,
- zmiany w brodawce sutkowej,
- guzki, które można zobaczyć lub które są wyczuwalne.

Dodatkowo, zaleca się udział w oferowanych programach przesiewowych badań mammograficznych. Ważne jest, aby przed badaniem poinformować pielęgniarkę lub osobę z personelu medycznego, która przeprowadza badanie rentgenowskie, o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ lek ten może zwiększać gęstość piersi, co z kolei może wpłynąć na wynik badania mammograficznego. Nie wszystkie guzki mogą zostać wykryte podczas badania mammograficznego w miejscach zwiększonej gęstości piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny lub skojarzenie estrogenów i progestagenów wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet.

U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 kobiet na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie krwi

Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Ryzyko **rozwoju żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej** jest 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania.

Zakrzepy krwi mogą stanowić zagrożenie i jeśli przemieszczą się do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie, a nawet śmierć.

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej i stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana.

Ryzyko zakrzepów krwi w żyłach jest większe, jeżeli pacjentka jest w starszym wieku oraz w przypadku wystąpienia poniższych czynników. Należy poinformować lekarza, jeśli:

- pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu rozległych zabiegów chirurgicznych, urazu lub choroby (patrz również punkt 3. „Jeśli planowana jest operacja”);
- występuje otyłość (wskaźnik masy ciała – WMC > 30 kg/m² p.c.);
- występowały w przeszłości zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które wymagały przyjmowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (leki przeciwkrzepliwe);
- u pacjentki lub kogokolwiek z bliskiej rodziny dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi w kończynach dolnych, płucach lub innych narządach;
- pacjentka jest w ciąży lub w okresie poporodowym;
- występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- u pacjentki zdiagnozowano raka.

Objawy zakrzepu krwi, patrz „W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania leku Estrofem mite oraz kontakt z lekarzem”.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, liczbę przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat szacuje się na 4 do 7 na 1000 kobiet.

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ liczba przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat wyniesie 9 do 12 na 1000 kobiet (tj. 5 dodatkowych przypadków).

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat z usuniętą macicą stosujących wyłącznie estrogenową HTZ w ciągu 5 lat liczba przypadków zakrzepów krwi w żyłach wyniesie 5 do 8 na 1000 kobiet (tj. 1 dodatkowy przypadek).

Choroba naczyń wieńcowych (zawał serca)

Nie ma dowodów, że HTZ pomaga zapobiegać zawałowi serca.

U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ występuje nieznacznie większa skłonność do rozwoju choroby naczyń wieńcowych niż u kobiet niestosujących HTZ.

U kobiet z usuniętą macicą przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ nie występuje zwiększone ryzyko rozwoju choroby naczyń wieńcowych.

Udar niedokrwienny mózgu

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z niestosującymi. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu spowodowanych stosowaniem HTZ zwiększa się wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, średnio u 8 na 1000 kobiet w ciągu 5 lat wystąpi udar. U kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących HTZ liczba przypadków udaru w ciągu 5 lat wyniesie 11 przypadków na 1000 kobiet (tj. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych (percepcji, uwagi, pamięci). Ryzyko utraty pamięci może być w pewnym stopniu większe u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Estrofem mite a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na skuteczność działania leku Estrofem mite. Może to doprowadzić do nieregularnych krwawień. Dotyczy to leków wymienionych poniżej:

- **leki przeciwpadaczkowe** (np. fenobarbital, fenytoina i karbamazepina),
- **leki przeciwgruźlicze** (np. ryfampicyna, ryfabutyna),
- **leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV** (np. newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir),
- preparaty ziołowe zawierające **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*).

Leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C (HCV; np. schemat leczenia skojarzonego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, jak również schemat glekaprewir/pibrentaswir) mogą powodować zwiększenie wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby (zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego ALT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek Estrofem mite zawiera estradiol, nie etynyloestradiol. Nie wiadomo, czy podczas stosowania leku Estrofem mite łącznie z tym schematem leczenia skojarzonego przeciwko HCV może wystąpić zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego ALT. Lekarz udzieli pacjentce porady na ten temat.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować (np. leki bez recepty, leki roślinne lub inne naturalne produkty).

Estrofem mite z jedzeniem i pićm

Tabletki mogą być przyjmowane zarówno z jedzeniem i pićm, jak i bez.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Estrofem mite jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie.

W przypadku stwierdzenia ciąży w okresie stosowania leku Estrofem mite, należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku Estrofem mite nie jest wskazane w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ leku Estrofem mite na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Estrofem mite zawiera laktozę jednowodną

Jeśli wcześniej stwierdzono u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

Testy laboratoryjne

Jeśli konieczne jest wykonanie badania krwi, należy poinformować lekarza lub personel laboratorium, że pacjentka przyjmuje Estrofem mite, gdyż lek ten może wpływać na wyniki niektórych badań.

3. Jak stosować lek Estrofem mite

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić

się do lekarza lub farmaceuty.

U kobiet z usuniętą macicą, niestosujących innego leczenia hormonalnego, stosowanie leku Estrofem mite można rozpocząć w dowolnym dniu.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, o podobnej porze każdego dnia.

Po przyjęciu wszystkich 28 tabletek z opakowania kalendarzykowego leczenie należy kontynuować rozpoczynając kolejne opakowanie leku, bez przerwy w stosowaniu.

Instrukcja stosowania opakowania kalendarzykowego znajduje się na końcu niniejszej ulotki, w rozdziale zatytułowanym „INSTRUKCJA STOSOWANIA OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO”.

Lekarz przepisze pacjentce możliwie najmniejszą dawkę do stosowania przez możliwie najkrótszy czas zapewniającą złagodzenie objawów. Jeśli pacjentka uważa, że dawka leku jest za duża lub za mała, należy skonsultować się z lekarzem.

Kobietom z usuniętą macicą lekarz nie zaleci dodatkowego stosowania progestagenu (innego hormonu żeńskiego) chyba, że została stwierdzona endometrioza (występowanie błony śluzowej trzonu macicy poza jej jamą).

W przypadku przyjmowania dotychczas innych leków do HTZ, należy zapytać lekarza lub farmaceutę, kiedy można rozpocząć przyjmowanie leku Estrofem mite.

Jeśli w trakcie cyklu wystąpi krwawienie lub plamienie, nie jest to powód do niepokoju, zwłaszcza w początkowych miesiącach stosowania HTZ (aby uzyskać więcej informacji, patrz również punkt 2. „HTZ i rak”, „Nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)”).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Estrofem mite

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Przedawkowanie leku Estrofem mite może spowodować nudności lub wymioty.

Pominięcie przyjęcia leku Estrofem mite

Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę o zwykłej porze, powinna ją przyjąć w ciągu najbliższych 12 godzin. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki leku, lecz następną dawkę przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pomięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo krwawienia i plamienia w trakcie cyklu, jeśli pacjentka ma zachowaną macicę.

Przerwanie przyjmowania leku Estrofem mite

Chęć zaprzestania stosowania leku Estrofem mite należy zgłosić lekarzowi, który będzie mógł wyjaśnić skutki przerwania leczenia i omówić inne możliwe formy terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli planowana jest operacja

Jeśli pacjentka ma planowaną operację, należy powiedzieć chirurgowi, że przyjmuje się lek Estrofem mite. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Estrofem mite na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zminimalizować ryzyko zakrzepu krwi (patrz punkt 2. „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Estrofem mite należy skonsultować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U kobiet stosujących HTZ występuje zwiększone ryzyko rozwoju następujących chorób, w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ:

- rak piersi;
- nadmierny rozrost lub rak błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium lub rak);
- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płuc (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba wieńcowa;
- udar mózgu;
- prawdopodobnie utrata funkcji poznawczych (percepcji, uwagi, pamięci), jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 2.

Nadwrażliwość i (lub) uczulenie (niezbyt częste działanie niepożądane – może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 kobiet). Chociaż nadwrażliwość jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym to może wystąpić. Objawy nadwrażliwości i (lub) uczulenia mogą dotyczyć jednego lub więcej z wymienionych niżej objawów: pokrzywka, świąd, obrzęk, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi (błada i zimna skóra, przyspieszone bicie serca), zawroty głowy, poty, które mogą być oznakami reakcji anafilaktycznej i (lub) wstrząsu anafilaktycznego. Jeżeli pojawi się któryś z wymienionych objawów, **należy zaprzestać przyjmowania leku Estrofem mite i natychmiast zasięgnąć porady lekarza.**

Często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 kobiet)

- depresja,
- ból głowy,
- ból brzucha,
- nudności,
- kurcze mięśni nóg,
- ból, tkliwość lub powiększenie piersi,
- obrzęki obwodowe (zatrzymanie płynów),
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 kobiet)

- zaburzenia widzenia,
- zatorowość żylna,
- zgaga (niestrawność),
- wymioty,
- wzdęcia i (lub) wiatry,
- kamica żółciowa,
- wysypka lub pokrzywka.

Bardzo rzadko (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 kobiet)

- uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny),
- nieregularne krwawienia z dróg rodnych*,
- nasilenie migreny,
- udar mózgu,
- zawroty głowy,
- biegunka,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

* u kobiet z zachowaną macicą

Inne działania niepożądane po zastosowaniu estrogenów

- 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:
 - przebarwienia skórne zwłaszcza w obrębie twarzy lub szyi, zwane „plamami ciążowymi” (ostuda),
 - czerwonawe, tkliwe guzy (rumień guzowaty),
 - wysypka, w tym rumieniowo-obrzękowe zmiany w kształcie pierścieni (rumień wielopostaciowy),
 - plamica naczylniowa,
 - świąd,
- grzybicze zapalenie pochwy,
- estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe np. rak endometrium, hiperplazja endometrium lub powiększenie mięśniaków macicy*,
- bezsenność,
- padaczka,
- zaburzenia libido,
- nasilenie astmy,
- prawdopodobnie demencja.

* u kobiet z zachowaną macicą

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Estrofem mite

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Estrofem mite

Substancją czynną leku jest estradiol 1 mg (w postaci estradiolu półwodnego).

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, talk i magnezu stearynian.

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

Jak wygląda lek Estrofem mite i co zawiera opakowanie

Powlekane tabletki są czerwone, okrągłe, o średnicy 6 mm i mają wytłoczone na jednej stronie oznaczenie NOVO 282.

Dostępne wielkości opakowań:

28 powlekanych tabletek

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

2880 Bagsværd, Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Tel.: 22 444 49 00

Fax: 22 444 49 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2022

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: www.urpl.gov.pl.

INSTRUKCJA STOSOWANIA OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO

Jak stosować opakowanie kalendarzykowe

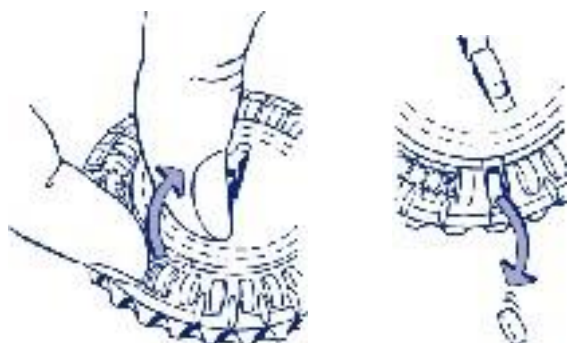
1. Ustawienie wskaźnika dnia

Przekręcić wewnętrzną tarczę tak, aby dzień tygodnia, w którym rozpoczyna się leczenie, znalazł się naprzeciw otworu w części zewnętrznej.



2. Wyjęcie pierwszej tabletki

Wyłamać osłonę otworu i wyjąć pierwszą tabletkę.



3. Następne tabletki

Kolejnego dnia należy obrócić przezroczystą część o jedno miejsce zgodnie z ruchem wskazówek zegara, czyli w kierunku wskazywanym przez strzałkę. Wyjąć kolejną tabletkę. Należy pamiętać, aby przyjmować jedną tabletkę na dobę.

Przezroczysta część może być obrócona jedynie po opróżnieniu opakowania z tabletki znajdującej się w otworze.

