

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indivina; 1 mg + 2,5 mg, tabletki  
Indivina; 1 mg + 5 mg, tabletki  
Indivina; 2 mg + 5 mg, tabletki

2008-11-10

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki Indivina, 1 mg+2,5 mg zawiera:  
walerianian estradiolu (*Estradioli valeras*) 1 mg  
octan medroksyprogesteronu (*Medroxyprogesteroni acetat*) 2,5 mg

Jedna tabletki Indivina, 1 mg+5 mg zawiera:  
walerianian estradiolu (*Estradioli valeras*) 1 mg  
octan medroksyprogesteronu (*Medroxyprogesteroni acetat*) 5 mg

Jedna tabletki Indivina, 2 mg+5 mg zawiera:  
walerianian estradiolu (*Estradioli valeras*) 2 mg  
octan medroksyprogesteronu (*Medroxyprogesteroni acetat*) 5 mg

Produkt zawiera laktozę.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.  
Białe, okrągłe tabletki o skośnych brzegach, średnicy 7 mm, płaskie, oznaczone odpowiednio: „1+2.5”, „1+5” oraz „2+5” po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet z zachowaną macicą, ponad trzy lata po menopauzie.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje wysokie ryzyko przyszłych złamań oraz nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych leków stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

Doświadczenia w leczeniu pacjentek w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie leku Indivina jest ciągłą złożoną hormonalną terapią zastępczą (HTZ), polegającą na codziennym, nieprzerwanym podawaniu estrogenów i progestagenów.

Podanie doustne.

Dawkowanie: Jedna tabletki na dobę, codziennie, bez wprowadzania przerwy. Tabletkę należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-152 Warszawa  
ul. Albrechta 15

Zaleca się rozpoczęcie leczenia stosując produkt Indivina; 1 mg+2,5 mg, tabletki. W zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie dawkę można dostosowywać do indywidualnych potrzeb.

2,5 mg octanu medroksyprogesteronu (MPA) jest zwykle wystarczającą dawką by zapobiegać nieregularnym krwawieniom. Jeżeli dojdzie do pojawienia lub utrzymywania się nieprawidłowych krwawień, po wykluczeniu nieprawidłowości w zakresie *endometrium* można zwiększyć dawkę do 5 mg (Indivina; 1 mg+5 mg, tabletki).

W przypadku, gdy dawka 1 mg walerianianu estradiolu nie jest wystarczająca by złagodzić objawy niedoboru estrogenów, dawkę tę można zwiększyć do 2 mg (Indivina; 2 mg+5 mg, tabletki).

U kobiet niemiesiączkujących oraz nie przyjmujących HTZ lub kobiet przechodzących z innego złożonego produktu do HTZ stosowanego w sposób ciągły, leczenie produktem Indivina można rozpocząć dowolnego dnia. U kobiet przechodzących z cyklicznego leczenia HTZ, leczenie należy rozpocząć tydzień po zakończeniu wcześniejszego cyklu.

Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od zastosowanej dawki, zatem efekt dawki 1 mg estradiolu walerianianu może być mniejszy aniżeli dawki 2 mg (patrz punkt 5.1).

Jeżeli nie zostanie przyjęta jedna tabletki, należy ją przyjąć jak najszybciej. W przypadku, gdy upłynie powyżej 12 godzin od czasu, gdy tabletki powinna zostać przyjęta, należy ją pominąć (zostawić w blistrze). Nieprzyjęcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo nieregularnego krwawienia i plamienia z dróg rodnych.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Na blistrze są wydrukowane dni kalendarzowe dla ułatwienia codziennego przyjmowania tabletki.

W przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwy czas (patrz również punkt 4.4).

### 4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Złośliwe nowotwory estrogenozależne w wywiadzie lub podejrzewane, np. rak trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej macicy;
- Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub obecna [zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna];
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, tak długo jak wyniki czynnościowych badań wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- Porfiria.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku objawów, które w sposób negatywny wpływają na jakość życia. Lek Indivina nie może być stosowany w celu profilaktyki osteoporozy jako lek pierwszego rzutu. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz do roku przeprowadzić szczegółową ocenę zagrożeń oraz korzyści stosowanego leczenia, a leczenie HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

#### Badanie lekarskie / obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy

przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W czasie leczenia zalecane jest przeprowadzenie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj dostosowane są do potrzeb danej kobiety. Kobiety należy poinformować by o wszelkich stwierdzonych zmianach w piersi informowały lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę (patrz poniżej, 'Rak piersi'). Badania diagnostyczne, obejmujące mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, modyfikowanymi zależnie od klinicznych potrzeb danej pacjentki.

#### Stany wymagające nadzoru

W przypadku stwierdzenia lub wywiadu w kierunku któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów, lub też pogorszenia w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego, pacjentkę należy szczegółowo monitorować. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu w trakcie leczenia produktem Indivina, w szczególności zaś w poniższych przypadkach:

- Mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- Wywiad lub czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. występowanie w przypadku raka piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z lub bez zajęcia naczyń;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (silne) bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz niżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

#### Wskazania do natychmiastowego odstawienia leczenia

Leczenie należy odstawić w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby;
- Znaczący wzrost ciśnienia tętniczego krwi;
- Nawrót bólów głowy o charakterze migreny;
- Ciąża.

#### Rozrost *endometrium*

Stosowanie samych estrogenów przez dłuższy okres czasu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz pojawienia się raka (patrz punkt 4.8). Dodatkowe stosowanie progestagenu na okres przynajmniej 12 dni w cyklu (w przypadku produktów cyklicznych lub sekwencyjnych) lub codziennie (w przypadku produktów złożonych, takich jak Indivina) u kobiet z zachowaną macicą znacząco zmniejsza wspomniane ryzyko.

W pierwszych miesiącach leczenia dochodzić może do nieregularnych krwawień i plamień z dróg rodnych. Jeżeli nieregularne krwawienia i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji *endometrium* w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.

#### Rak piersi

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu „Women’s Health Initiative” (WHI) oraz w badaniach epidemiologicznych, obejmujących również badanie „Million Women Study” (MWS) stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi wśród kobiet przez wiele lat przyjmujących w ramach HTZ estrogeny, produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, jak również tibolon (patrz punkt 4.8).

W przypadku każdej HTZ zwiększone ryzyko ujawnia się w okresie kilku lat stosowania i rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania, jednak powraca do wartości wyjściowych w okresie kilku (maksymalnie pięciu) lat od zakończenia leczenia.

W badaniu MWS, względne ryzyko raka piersi podczas stosowania skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) było wyższe, gdy do leczenia włączono progestagen, podawany sekwencyjnie lub w sposób ciągły, niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie stwierdzono różnic ryzyka pomiędzy poszczególnymi drogami podania leków.

W badaniu WHI, stosowanie w ciągłej złożonej HTZ skoniugowanych estrogenów końskich oraz octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się ze stwierdzeniem nieco rozleglejszych guzów rakowych w piersi oraz z częstszą obecnością przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych aniżeli w przypadku placebo.

HTZ, w szczególności zaś złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, wiąże się ze zwiększeniem gęstości obrazów mammograficznych, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

#### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym względnym ryzykiem rozwinięcia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W jednym randomizowanym badaniu klinicznym oraz w badaniach epidemiologicznych stwierdzono dwu- do trzykrotnie wyższe ryzyko dla pacjentek stosujących HTZ aniżeli dla niestosujących. W przypadku pacjentek nie stosujących HTZ, szacunkowa liczba przypadków ŻChZZ w okresie 5-letnim wyniesie około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Ocenia się, że wśród zdrowych kobiet przyjmujących HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w 5-letnim okresie wyniesie od 2 do 6 (najlepszy szacunek = 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 5 do 15 (najlepszy szacunek = 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zdarzenia jest wyższe w pierwszym roku stosowania HTZ aniżeli w latach następujących.

Ogólnie przyjęte czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują wywiad osobisty lub rodzinny, ciężką otyłość ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności w zakresie możliwej roli żyłaków w genezie ŻChZZ.

Pacjentki z wywiadem w kierunku ŻChZZ lub ze znanymi stanami zakrzepowymi wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ. HTZ może zwiększać to ryzyko. Należy uważnie rozpoznać wywiad osobisty lub istotny wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń zatorowo-zakrzepowych lub nawykowych poronień samoistnych w celu wykluczenia predyspozycji do zakrzepicy. Do czasu przeprowadzenia szczegółowej oceny czynników ryzyka zakrzepicy lub włączenia leczenia przeciwzakrzepowego należy u takich pacjentek uznawać stosowanie HTZ za przeciwwskazane. Pacjentki stosujące już leczenie przeciwkrzepliwe wymagają dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku zastosowania HTZ.

Ryzyko ŻChZZ może ulegać okresowemu wzrostowi w związku z przedłużonym unieruchomieniem, rozległymi urazami lub w związku z rozległymi zabiegami operacyjnymi. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po przebytych zabiegach operacyjnych, szczególną uwagę należy zwrócić na postępowanie profilaktyczne w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku planowanego przedłużonego unieruchomienia po operacjach, szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub ortopedycznych kończyn dolnych, należy rozważyć tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6

tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać aż do czasu podjęcia przez pacjentkę pełnej aktywności ruchowej.

Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, należy lek odstawić. Pacjentki należy poinstruować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

### Choroba wieńcowa

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono korzyści dla układu sercowo-naczyniowego wynikających z leczenia w sposób ciągły złożony skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu (MPA). W dwóch dużych badaniach klinicznych (WHI oraz HERS, tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) wykazano możliwy wzrost ryzyka zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego w pierwszym roku stosowania HTZ, bez stwierdzenia ogólnych korzyści. W przypadku innych leków stosowanych w HTZ, dostępne są jedynie ograniczone dane z randomizowanych badań klinicznych, w których badano wpływ leczenia na zachorowalność i umieralność na choroby układu sercowo-naczyniowego. Jest zatem niepewne, czy obserwacje te można odnieść również do innych produktów stosowanych w HTZ.

### Udar

W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (badanie WHI) stwierdzono, w charakterze drugorzędowego wyniku, zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego u zdrowych kobiet w trakcie leczenia ciągłego złożonego skoniugowanymi estrogenami i MPA. U kobiet niestosujących HTZ szacunkowa liczba przypadków udaru, które wystąpią w 5-letnim okresie wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 11 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że wśród kobiet przyjmujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wynosić będzie od 0 do 3 (najlepszy szacunek = 1) na 1000 kobiet stosujących HTZ w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 1 a 9 (najlepszy szacunek = 4) na 1000 kobiet stosujących HTZ w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo, czy obserwacje te można odnieść również do innych produktów stosowanych w HTZ.

### Rak jajnika

W niektórych badaniach epidemiologicznych długotrwałe (przynajmniej 5-10 lat) stosowanie leków HTZ składających się wyłącznie z estrogenów u pacjentek po usunięciu macicy wiązało się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Nie jest pewne, czy długotrwałe stosowanie złożonych produktów w HTZ wiąże się z odmiennym ryzykiem aniżeli stosowanie produktów zawierających wyłącznie estrogeny.

### Inne stany chorobowe

Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, należy więc uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca bądź nerek. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy uważnie obserwować, gdyż można spodziewać się zwiększenia stężenia krążących substancji czynnych zawartych w preparacie Indivina.

Podczas stosowania HTZ należy uważnie obserwować kobiety z istniejącą pierwotnie hipertrójglicydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas terapii estrogenami, obserwowano rzadko istotny wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, prowadzący do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zwiększając tym samym całkowite stężenie krążących hormonów tarczycy, mierzone za pomocą stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty T3 na żywicy, odzwierciedlając podwyższone stężenie TBG. Niezmienione pozostają stężenia wolnej frakcji T4 i T3. Może również dochodzić do wzrostu stężenia innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykoidy (CBG), globuliny wiążącej

hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów oraz steroidów płciowych. Niezmienione pozostają stężenia wolnych lub biologicznie czynnych frakcji hormonów. Dochodzić może również do zwiększenia stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogen / renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Brak jest ostatecznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Badanie WHI zawiera nierozstrzygające dowody dotyczące zwiększonego ryzyka prawdopodobnego wystąpienia otępienia u kobiet, które rozpoczną ciągle stosowanie złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych (CEE + MPA) w wieku powyżej 65 lat. Nie wiadomo, czy obserwacje te odnoszą się również do młodszych kobiet po menopauzie lub do innych produktów stosowanych w HTZ.

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec nasileniu wskutek jednoczesnego stosowania substancji, o których wiadomo, że indukują enzymy metabolizujące leki, szczególnie enzymy cytochromu P-450 takich, jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Będące silnymi inhibitorami rytonawir i nelfinawir, podczas ich jednoczesnego podawania z hormonami steroidowymi mają działanie przeciwne, indukujące.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Z klinicznego punktu widzenia, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leczenia oraz do zmiany profilu krwawień macicznych.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Stosowanie produktu Indivina jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli dojdzie do zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Indivina, leczenie to należy natychmiast odstawić. W przypadku produktu Indivina nie są dostępne żadne dane kliniczne w zakresie ekspozycji cięż na działanie produktu. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczność rozrodczą produktu. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Wyniki większości przeprowadzonych do chwili obecnej badań epidemiologicznych dotyczących niezamierzonej ekspozycji płodu na działanie estrogenów i progestagenów nie wskazują na działanie teratogenne bądź toksyczne dla płodu.

##### Laktacja

Stosowanie produktu Indivina jest przeciwwskazane w czasie laktacji.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie stwierdzono wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem Indivina w ramach badań klinicznych była bolesność piersi, występująca u 10,6% pacjentek stosujących produkt.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane z leczeniem produktem Indivina.

Układ, narząd	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbęd często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, bóle brzucha, wzdęcia	Niestrawność, wymioty, biegunka, zaparcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Łysienie, hirsutyzm, wysypka, swędzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, migrena	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienia maciczne, powiększenie rozmiarów mięśniaków macicy	Drożdżycza pochwy	
Zaburzenia naczyń		Wzrost ciśnienia tętniczego krwi	Żylna choroba zakrzepowozatorowa
Inne	Zwiększenie / zmniejszenie masy ciała, obrzęki, bolesność piersi, powiększenie piersi, zmiany nastroju, obejmujące niepokój i nastroje depresyjne, zaburzenia popędu płciowego	Kurcze kończyn dolnych	

#### Rak piersi

Zgodnie z obserwacjami uzyskanymi z wielu badań epidemiologicznych oraz z jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego „Women’s Health Initiative” (WHI), ogólne ryzyko raka piersi rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania HTZ wśród pacjentek obecnie i od niedawna stosujących HTZ.

W przypadku HTZ samymi estrogenami, na podstawie powtórnej analizy początkowych danych 51 badań epidemiologicznych (w których  $>80\%$  HTZ to HTZ samymi estrogenami) i badania epidemiologicznego „Women’s Health Initiative” (WHI) oszacowania względnego ryzyka [RR] są podobne i wynoszą odpowiednio 1,35 (przedział ufności [Confidence Interval – CI] 95%: 1,21 – 1,49) i 1,30 (95% CI 1,21 – 1,40).

Kilka badań epidemiologicznych wykazało, że istnieje ogólnie zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w przypadku HTZ złożonej z estrogenów i progestagenów, aniżeli w przypadku HTZ z użyciem samych estrogenów.

W badaniu MWS stwierdzono, że stosowanie różnych rodzajów złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych w HTZ wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka piersi (względne ryzyko [RR] = 2,00, przedział ufności [Confidence Interval – CI] 95%: 1,88 – 2,12) aniżeli w przypadku stosowania samych estrogenów (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) lub tibolonu (RR=1,45; 95%CI 1,25 – 1,68), w porównaniu z pacjentkami nigdy nie stosującymi HTZ.

W badaniu WHI stwierdzono szacunkowe ryzyko wynoszące 1,24 (95%CI 1,01 – 1,54) po 5,6 latach stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) u wszystkich pacjentek stosujących leczenie, w stosunku do placebo.

Ryzyko bezwzględne, obliczone na podstawie wyników badań MWS oraz WHI, przedstawiono poniżej:

W badaniu MWS szacuje się, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- W przypadku kobiet niestosujących HTZ, około 32 na każde 1000 kobiet w przedziale wieku od 50 do 64 lat może spodziewać się rozpoznania raka piersi.
- Na 1000 kobiet obecnie lub niedawno stosujących HTZ, liczba dodatkowych przypadków w następujących przedziałach czasowych wyniesie:
  - W przypadku kobiet stosujących same estrogeny
    - od 0 do 3 (najlepszy szacunek = 1,5) na 5 lat stosowania
    - od 3 do 7 (najlepszy szacunek = 5) na 10 lat stosowania
  - W przypadku kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ
    - od 5 do 7 (najlepszy szacunek = 6) na 5 lat stosowania
    - od 18 do 20 (najlepszy szacunek = 19) na 10 lat stosowania.

W badaniu WHI szacuje się, że po 5,6 latach obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat, należałoby spodziewać się dodatkowych 8 przypadków inwazyjnego raka piersi związanego ze stosowaniem złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) na każde 10,000 kobieto-lat.

Według obliczeń przeprowadzonych na danych uzyskanych w badaniu, ocenia się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo,
  - w okresie 5 lat rozpoznanych będzie około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi.
- Na 1000 kobiet stosujących złożoną HTZ (estrogeny + progestagen [CEE + MPA]), liczba dodatkowych przypadków wynosić będzie
  - pomiędzy 0 a 9 (najlepszy szacunek = 4) na 5 lat stosowania.

Wśród kobiet stosujących HTZ, liczba dodatkowych przypadków raka piersi jest w dużej mierze zbliżona do liczby ich występowania wśród kobiet rozpoczynających HTZ, niezależnie od wieku w chwili rozpoczęcia stosowania (w granicach wiekowych 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

#### Rak trzonu macicy

Wśród kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu *endometrium* oraz raka *endometrium* rośnie wraz z wydłużeniem czasu stosowania samych estrogenów. Według danych uzyskanych w badaniach epidemiologicznych, najlepsze oszacowanie ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy jest następujące: wśród kobiet niestosujących HTZ u około 5 na każde 1000 kobiet należy spodziewać się rozpoznania raka *endometrium* w przedziale wieku od 50 do 65 lat. Zależnie od czasu stosowania leczenia oraz stosowanej dawki estrogenów, obserwowane ryzyko raka *endometrium* wśród pacjentek stosujących same estrogeny jest od dwu- do dwunastokrotnie wyższe w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów. Dodatkowe stosowanie progestagenu z estrogenem znamienne zmniejsza wspomniane podwyższone ryzyko.

#### Inne działania niepożądane obserwowane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenami / progestagenami:

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak *endometrium*.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, zakrzepica żył miednicy mniejszej lub zatorowość płucna, częściej występuje wśród pacjentek stosujących HTZ aniżeli wśród pacjentek niestosujących HTZ. Więcej informacji znajduje się w punktach 4.3 Przeciwwskazania i 4.4. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania.
- Zawał mięśnia sercowego oraz udar.
- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, płamica naczylniowa.
- Prawdopodobieństwo otępienia (patrz punkt 4.4).

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie estrogenów może wywołać nudności, bóle głowy oraz krwawienie z dróg rodnych. Liczne doniesienia dotyczące spożycia przez małe dzieci dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny nie wskazują na występowanie ciężkich objawów przedawkowania. Nie istnieje swoista odtrutka, a w rzadkich przypadkach przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Duże dawki octanu medroksyprogesteronu są stosowane w leczeniu raka piersi. Nie powodowały one ciężkich działań niepożądanych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu rozrodczego. Progestageny i estrogeny, produkty złożone o stałym składzie, kod ATC G03FA12

Aktywna forma walerianianu estradiolu, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on zmniejszenie wytwarzania estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy lub usunięcia jajników. Octan medroksyprogesteronu jest pochodną naturalnego progesteronu, 17-alfa-hydroksy-6-metylprogesteronu. Octan medroksyprogesteronu wiąże się ze swoistymi receptorami dla progestagenów i wpływa na *endometrium* zmieniając jego fazę z proliferacyjnej na wydzielniczą. Estrogeny zwiększają ryzyko rozrostu i raka *endometrium*. Kojarzenie progestagenu z estrogenami znacząco zmniejsza indukowane przez estrogeny ryzyko rozrostu *endometrium* u kobiet z zachowaną macicą.

#### Informacje dotyczące badania klinicznego

#### Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie wzorów krwawień

Złagodzenie objawów pomenopauzalnych uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Krwawienia i (lub) plamienia występowały u 41% kobiet otrzymujących 1 mg walerianianu estradiolu, u 51% kobiet otrzymujących 2 mg walerianianu estradiolu w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz u 9% kobiet otrzymujących 1 mg walerianianu estradiolu i u 20% kobiet otrzymujących 2 mg walerianianu estradiolu w czasie leczenia trwającego 10-12 miesięcy. Całkowity brak krwawień miesięczkowych obserwowano u 91% kobiet otrzymujących 1 mg walerianianu estradiolu oraz u 80% kobiet otrzymujących 2 mg walerianianu estradiolu po leczeniu trwającym 10-12 miesięcy.

#### Przeciwdziałanie osteoporozie

Niedobór estrogenów po menopauzie wiąże się ze zwiększonym metabolizmem kości oraz ze spadkiem masy kostnej. Działanie estrogenów na gęstość mineralną kości (BMD) zależne jest od stosowanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo prowadzone jest leczenie. Po odstawieniu HTZ utrata masy kostnej wydaje się postępować w tempie zbliżonym do obserwowanego u kobiet nieleczonych.

Dane z badania WHI oraz z powtórnie przeanalizowanych badań klinicznych wskazują, iż bieżące stosowanie HTZ, czy to składającej się wyłącznie z estrogenów czy też z dodatkiem progestagenów – podawanej w większości zdrowym kobietom – zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej, kręgow oraz innych złamań o charakterze osteroporotycznym. HTZ może również przeciwdziałać złamaniom u kobiet z utratą masy kostnej oraz u kobiet z rozwiniętą osteoporozą, jednak dowody na takie działanie nie są liczne.

Po 4 latach leczenia złożonymi produktami Indivina zawierającymi dawkę 1 mg, wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosił  $6,2 \pm 0,5\%$  (średnia  $\pm$  błąd

standardowy). Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 86,6 %.

Złożone produkty Indivina zawierające dawkę 1 mg wpływały również na BMD biodra. Wzrost w obrębie szyjki kości udowej po 4 latach wyniósł  $2,9 \pm 0,4\%$ . Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w obrębie biodra wyniósł 80,4 %.

Po 4 latach leczenia złożonymi produktami Indivina zawierającymi dawkę 2 mg, BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł  $7,4 \pm 0,4\%$ . Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 95,8 %.

Złożone produkty Indivina zawierające dawkę 2 mg wpływały również na BMD biodra. Wzrost w obrębie szyjki kości udowej po 4 latach wyniósł  $2,9 \pm 0,4\%$ . Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w obrębie biodra wyniósł 72,3 %.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu, walerianian estradiolu wchłania się z przewodu pokarmowego i ulega hydrolizie do estradiolu wskutek działania esteraz. U kobiet po menopauzie, w przedziale wieku 50-65 lat, maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) estradiolu w surowicy uzyskuje się w czasie 4 do 6 godzin po podaniu różnych dawek, 1 mg lub 2 mg walerianianu estradiolu. Po podaniu dawki 1 mg,  $C_{max}$  wynosiło około 166 pmol/l, minimalne stężenie ( $C_{min}$ ) wynosiło 101 pmol/l, a średnie stężenie ( $C_{średnie}$ ) około 123 pmol/l. Przy dawce 2 mg,  $C_{max}$  wynosiło 308 pmol/l,  $C_{min}$  – 171 pmol/l, a  $C_{średnie}$  228 pmol/l. Zbliżone stężenia estradiolu obserwowano u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Krążący estradiol jest związany z białkami osocza, głównie z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) oraz z albuminami. Estradiol ulega znacznej biotransformacji. Metabolity wydalone są głównie z moczem, w postaci glukuronidów i siarczanów z niewielką frakcją estradiolu niezmienionego. Poza wydalaniem z moczem, metabolity estrogenów podlegają krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Jedynie niewielka część przyjętej dawki wydalana jest z kałem.

Ze względu na słabą rozpuszczalność octanu medroksyprogesteronu, jego wchłanianie po doustnym podaniu jest niewielkie i podlega znaczącym wahaniom osobniczym. Octan medroksyprogesteronu właściwie nie ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Po wielokrotnym podaniu dawek 2,5 oraz 5 mg octanu medroksyprogesteronu kobietom w wieku 50-65 lat, maksymalne stężenie w surowicy występuje w czasie poniżej 2 godzin. Po podaniu dawki 2,5 mg,  $C_{max}$  wynosiło około 0,37 ng/ml,  $C_{min}$  około 0,05 ng/ml a  $C_{średnie}$  około 0,11 ng/ml. Po podaniu dawki 5 mg,  $C_{max}$  wynosiło około 0,64 ng/ml,  $C_{min}$  około 0,12 ng/ml a  $C_{średnie}$  około 0,21 ng/ml. Zbliżone stężenia octanu medroksyprogesteronu obserwowano u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Ponad 90% octanu medroksyprogesteronu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Okres półtrwania doustnie podanego octanu medroksyprogesteronu wynosi około 24 godzin. Octan medroksyprogesteronu podlega znaczącemu metabolizmowi w wątrobie poprzez hydroksylację i koniugację, a metabolity usuwane są wraz z moczem i żółcią. Metabolizm ten nie jest dobrze udokumentowany, nie jest również znana aktywność farmakologiczna jego metabolitów.

## 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem estradiolu oraz octanu medroksyprogesteronu wykazano spodziewane działanie estrogenowe i progestagenowe. W badaniach nad toksycznością dla układu rozrodczego oba związki powodowały działania niepożądane. Głównie estradiol wykazywał działania embriotoksyczne i wywoływał feminizację płodów męskich. Medroksyprogesteron wykazywał działania embriotoksyczne i wywoływał efekt antyandrogeniczny u płodów męskich i maskulinizację u płodów żeńskich. Nie jest znany związek powyższych danych z ekspozycją ludzi na działanie produktu (patrz punkt 4.6). Odnośnie innych działań przedklinicznych, działanie toksyczne walerianianu estradiolu i octanu medroksyprogesteronu jest dobrze poznane i nie objawia się żadnymi

szczególными zagrożeniami dla zdrowia ludzi, poza wymienionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i głównie odnoszącymi się do HTZ.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, żelatyna, magnezu stearynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

28 tabletek w blistrze z folii PVC/PVDC/Al.

Opakowanie zawiera 1 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymogów.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

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

Indivina, 1 mg+2,5 mg: 10709

Indivina, 1 mg+5 mg: 10710

Indivina, 2 mg+5 mg: 10711

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

30.04.2004

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

2008 -12- 10