

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Progynova 21; 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną i sacharozę.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Niebieskie tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych wywołanych niedoborem estrogenów w następstwie naturalnej menopauzy lub usunięcia narządu rodneho.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

- Jak rozpocząć stosowanie produktu Progynova 21

Pacjentki po histerektomii mogą rozpocząć stosowanie produktu Progynova 21 w każdej chwili.

Jeśli pacjentka ma zachowaną macicę i ciągle miesiączkuje, powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Progynova 21 w terapii skojarzonej z progestagenem (patrz dalej: „Terapia złożona”) w ciągu pierwszych 5 dni krwawienia miesięczkowego.

Pacjentki, które nie miesiączkują, miesiączkują sporadycznie lub pacjentki po menopauzie mogą rozpocząć leczenie skojarzone (patrz dalej: „Terapia złożona”) w każdej chwili pod warunkiem, że wykluczono ciążę.

Przejście z innej hormonalnej terapii zastępczej (cyklicznej, ciągłej sekwencyjnej, ciągłej złożonej)

Kobiety, które przechodzą z innego typu HTZ powinny, zanim zaczną stosować produkt Progynova 21, dokończyć dotychczas stosowany cykl terapii.

- Dawkowanie

1 tabletki raz na dobę.

- Sposób podawania

Każde opakowanie wystarcza na 21 dni leczenia. Po każdym 21-dniowym cyklu można zrobić, zazwyczaj tygodniową lub krótszą, przerwę w przyjmowaniu tabletek (cykliczna HTZ) lub można kontynuować przyjmowanie tabletek codziennie (ciągła HTZ). W terapii ciągłej, po dokończeniu jednego opakowania rozpoczyna się nowe opakowanie.

#### Terapia złożona:

Pacjentkom z zachowaną macicą zaleca się jednocześnie stosowanie odpowiedniego progestagenu przez 10 do 14 dni w ciągu każdych 4 tygodni (ciągła sekwencyjna lub cykliczna HTZ) lub z każdą tabletką estrogenu (ciągła złożona HTZ).

W razie konieczności dodatkowego stosowania progestagenu lekarz powinien poinformować o tym pacjentkę i przepisać jej odpowiedni produkt leczniczy.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Tabletki należy przyjmować codziennie, w miarę możliwości o tej samej porze.

- W razie pominięcia tabletki

W razie pominięcia tabletki, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli od przyjęcia poprzedniej tabletki upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania pominiętej dawki. Jeżeli pominięto kilka tabletek, może wystąpić krwawienie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie należy rozpoczynać hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), jeżeli występuje którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeżeli jakikolwiek stan wystąpi w trakcie stosowania HTZ, produkt należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Znane lub podejrzewane stany przednowotworowe lub nowotwory zależne od estrogenów (np. rak endometrium);
- Krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie;
- Nieleczona hiperplazja endometrium;
- Przebyta idiopatyczna lub obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Aktywne lub niedawno przebyte tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby, albo choroba wątroby w wywiadzie, tak długo jak wyniki testów czynnościowych pozostają nieprawidłowe;
- Porfiria;
- Ciąża i karmienie piersią;
- Znaczna hipertriglicydemia.

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

Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w leczeniu objawów wypadowych należy rozpocząć tylko wówczas, jeśli niekorzystne objawy wpływają na jakość życia. W każdym przypadku należy przynajmniej raz w roku starannie określić indywidualny bilans korzyści i ryzyka. HTZ należy kontynuować wyłącznie do czasu, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Badanie lekarskie / późniejsza obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ, należy przeprowadzić pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie fizykalne (w tym narządów miednicy i piersi) należy przeprowadzić z uwzględnieniem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących tej terapii. Podczas leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych kontroli, których częstość i zakres powinien być dostosowany do indywidualnej sytuacji pacjentki. Kobiety należy poinformować o jakich zmianach stwierdzanych w piersiach powinny powiadomić lekarza albo pielęgniarkę (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania, włączając mammografię, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami badań przesiewowych, z uwzględnieniem klinicznych potrzeb w indywidualnym przypadku.

#### Sytuacje wymagające nadzorowania:

Pacjentka wymaga ścisłej obserwacji, jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, wystąpił w przeszłości i(albo) zaostrzył się w czasie ciąży lub uprzedniego leczenia hormonalnego. Należy wziąć pod uwagę, że może dojść do nawrotu lub pogorszenia niżej wymienionych stanów w czasie stosowania leku Progynova 21:

- mięśniak gładki (włókniaki macicy) lub endometrioza (gruczolistość)
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka dla nowotworów estrogenozależnych, np. pierwsza grupa pokrewieństwa dla raka piersi
- nadciśnienie tętnicze krwi
- choroba wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca z albo bez zmian naczyniowych
- kamica żółciowa
- migrena albo (silny) ból głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza
- płasawica mniejsza

#### Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia:

Należy natychmiast przerwać leczenie, jeśli pojawiają się przeciwwskazania lub w niżej wymienionych stanach:

- żółtaczkę albo zaburzenia czynności wątroby
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- wystąpienie po raz pierwszy bólu głowy typu migrenowego
- ciąża.

#### Hiperplazja endometrium

- Ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy zwiększa się, kiedy przez dłuższy czas stosuje się wyłącznie estrogeny (patrz punkt 4.8). Dodatkowe zastosowanie progestagenu przez przynajmniej 12 dni w cyklu u kobiety z zachowaną macicą znacząco zmniejsza to ryzyko.
- Ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium podczas jednoczesnego stosowania progestagenu z estradiolem podanym doustnie w dawce > 2 mg, skoniugowanymi estrogenami końskimi w dawce > 1,25 mg lub estradiolem podawanym poprzez system transdermalny w dawce > 50µg/dzień nie było badane.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić śródcykliczne krwawienia i plamienie. Jeżeli pojawią się po pewnym czasie od rozpoczęcia terapii, albo będą utrzymywać się pomimo jej zaprzestania, należy ustalić ich przyczynę, co może wymagać biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia zmian złośliwych w endometrium.

- Niezrównoważona (nadmierna) stymulacja estrogenowa może prowadzić do powstawania przedrakowych albo złośliwych zmian w resztkowych ogniskach endometriozy. U kobiet po histerektomii z powodu endometriozy, u których stwierdzono endometriozę resztkową należy więc rozważyć dodatkowe zastosowanie progestagenu.

### Rak piersi

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI), i badania epidemiologiczne, włączając Million Women Study (MWS), wykazały zwiększone ryzyko zachorowalności na raka piersi u kobiet stosujących estrogeny, skojarzenie estrogenu z progestagenem albo tybolon w ramach kilkuletniej HTZ (patrz punkt 4.8). Dla każdego rodzaju HRT zwiększone ryzyko pojawia się w ciągu kilku lat i zwiększa się wraz z długością trwania leczenia, przy czym powraca ono do wartości wyjściowych w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat po zaprzestaniu terapii.
- W badaniu MWS, przy zastosowaniu skoniugowanych estrogenów (CEE) albo estradiolu (E2), względne ryzyko zachorowania na raka piersi było większe, gdy dodatkowo podawano progestagen (sekwencyjnie lub ciągle, bez względu na typ progestagenu). Droga podania nie miała wpływu na różnice w zakresie ryzyka.
- W badaniu WHI stosowanie ciągłej złożonej HTZ ze skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z nieco większymi rozmiarami raków piersi i częstszymi ich przerzutami do miejscowych węzłów chłonnych niż u kobiet stosujących placebo.
- HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

- HTZ wiąże się z podwyższonym względным ryzykiem wystąpienia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ), to jest zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W jednym randomizowanym badaniu i w badaniach epidemiologicznych stwierdzono dwu- do trzykrotnie wyższe ryzyko u pacjentek stosujących HTZ. Dla kobiet niestosujących HTZ szacowana liczba przypadków ŻChZZ, które wystąpią w ciągu 5 lat wynosi: około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 i 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że u zdrowych kobiet, które stosują HTZ przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w tym okresie znajdzie się pomiędzy 2 a 6 (średnio 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz pomiędzy 5 a 15 (średnio 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Wystąpienie tych zdarzeń chorobowych jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ.
- Za czynniki ryzyka ŻChZZ uznaje się: dodatni wywiad lekarski, w tym rodzinny, otyłość znacznego stopnia (WMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) i toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żyłaków kończyn dolnych w rozwoju ŻChZZ.
- U pacjentek z ŻChZZ w wywiadzie lub ze skłonnością do zakrzepicy występuje zwiększone ryzyko ŻChZZ. HTZ może je dodatkowo zwiększać. Jeżeli u pacjentki lub jej rodziny występowały zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub poronienia nawykowe należy wykluczyć ewentualną skłonność do zakrzepicy. Zastosowanie HTZ u takich pacjentek należy uznać za przeciwwskazane, chyba że przeprowadzi się dokładną analizę czynników sprzyjających zakrzepicy lub rozpocznie leczenie przeciwzakrzepowe. U kobiet, które już przyjmują leki przeciwzakrzepowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć bilans korzyści do ryzyka przy zastosowaniu HTZ.

- Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może okresowo wzrastać przy dłuższym unieruchomieniu, poważnym urazie lub rozległej operacji. Podobnie, jak u każdego pacjenta po operacji, należy zwrócić szczególną uwagę na podjęcie działań profilaktycznych, aby zapobiec wystąpieniu VTE po operacji. Jeżeli spodziewamy się przedłużonego unieruchomienia w związku z planowanym zabiegiem operacyjnym, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej lub zabiegu ortopedycznego kończyn dolnych, należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania HTZ, w miarę możliwości na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Nie należy powracać do stosowania HTZ przed pełnym „uruchomieniem” pacjentki.
- Jeżeli po rozpoczęciu leczenia dojdzie do rozwoju VTE należy przerwać podawanie preparatu. Należy poinformować pacjentki o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza, jeżeli zauważą potencjalne objawy zakrzepicy (np. bolesny obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### Choroba wieńcowa

- Kontrolowane badania randomizowane nie potwierdzają jakichkolwiek korzyści sercowo-naczyniowych przy stosowaniu w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu (MPA). W dwóch dużych badaniach klinicznych (WHI and HERS, t.j. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) wykazano potencjalnie zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby układu krążenia w pierwszym roku stosowania oraz brak ogólnej korzyści. Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, oceniających wpływ innych produktów stosowanych w HRT na zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową są ograniczone. Trudno jest zatem jednoznacznie stwierdzić, czy te spostrzeżenia odnoszą się także do innych preparatów stosowanych w HTZ.

### Udar

- W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (WHI) zaobserwowano, jako drugorzędowy wynik, zwiększone ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu u zdrowych kobiet, które przyjmowały w sposób ciągły złożony skoniugowane estrogeny i MPA. Dla kobiet, które nie stosują HTZ, liczbę udarów w okresie 5 lat szacuje się na około 3 wśród 1000 kobiet w wieku 50-59 lat i na 11 wśród 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że dla kobiet, które stosują skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych zdarzeń wyniesie od 0 do 3 (najbardziej prawdopodobnie 1) na 1000 ‘użytkowniczek’ w wieku 50-59 lat i od 1 do 9 (najbardziej prawdopodobnie 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Niewiadomo, czy to zwiększone ryzyko występuje także przy stosowaniu innych produktów HTZ.

### Rak jajnika

- W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano, że u kobiet po histerektomii długotrwałe (przynajmniej 5-10 letnie) stosowanie w ramach HRT samego estrogenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Niewiadomo, czy długotrwała HTZ preparatami złożonymi wiąże się z innym stopniem ryzyka niż dla tych zawierających wyłącznie estrogen.

### Inne stany

- Estrogeny mogą prowadzić do zatrzymywania płynów, dlatego należy nadzorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Pod szczególną obserwacją powinny być pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek, gdyż należy przypuszczać, że zwiększa się stężenie substancji czynnych we krwi.
- Kobiety z hipertriglicydemią należy ściśle obserwować w czasie substytucji estrogenowej bądź HTZ, ponieważ opisano rzadkie przypadki, w których po leczeniu estrogenem

- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, co oceniano na podstawie pomiarów jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) albo stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmiennione. Mogą zwiększać się stężenia innych białek wiążących w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być podwyższone (angiotensynogen/substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą ciążową w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnościami do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie HTZ.
- Nie ma jednoznacznych dowodów świadczących o poprawie funkcji poznawczych. Pewne dane z badania WHI wskazują na zwiększone ryzyko potencjalnej demencji u kobiet które rozpoczynają ciągłą terapię złożoną CEE i MPA po ukończeniu 65 roku życia. Niewiadomo, czy te doniesienia mogą dotyczyć także młodszych kobiet po menopauzie lub kobiet stosujących inną HTZ
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy.

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Produktu Progynova 21 nie powinny przyjmować pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, w przypadku niedoboru laktazy (typu Lapp), niedoboru sacharazy - izomaltazy, czy zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Metabolizm estrogenów może być nasilony przez jednoczesne zastosowanie leków, które indukują aktywność enzymów metabolizujących leki, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, takich jak: leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwbakteryjne (np. ryfampicyna, ryfabutylna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, mimo że są silnymi inhibitorami, dla kontrastu odznaczają się właściwościami pobudzającymi podczas jednoczesnego stosowania z hormonami steroidowymi. Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów i progestagenów.

Zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

Rzadko obserwowano zmniejszenie stężenia estradiolu po jednoczesnym zażyciu produktu z niektórymi antybiotykami (np. z grupy penicylin lub tetracyklin).

Substancje, które ulegają istotnym przemianom (np. paracetamol) mogą zwiększać biodostępność estradiolu poprzez konkurencyjne hamowanie przemian ustrojowych w czasie wchłaniania.

W indywidualnych przypadkach może zmienić się zapotrzebowanie na doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę w wyniku zmiany tolerancji glukozy.

- Interakcje z alkoholem

Spożywanie dużych ilości alkoholu w czasie stosowania HTZ może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnego estradiolu.

- Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

Przyjmowanie hormonów steroidowych może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych, określających np. biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia globuliny wiążącej kortykosteroidy i białek wiążących frakcje lipidowe, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry koagulacji i fibrynolizy.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Produkt Progynova 21 jest niewskazany w okresie ciąży i laktacji. Jeżeli podczas terapii produktem Progynova 21 pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać stosowanie tego produktu.

Wyniki większości badań epidemiologicznych odnoszące się do nieświadomej ekspozycji płodu na estrogeny nie wykazały działania teratogennego jak i toksycznego .

Niewielkie ilości hormonów płciowych mogą przenikać do mleka matki.

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

Nie stwierdzono wpływu produktu Progynova 21 na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, które mogą towarzyszyć hormonalnej terapii zastępczej zostały także wymienione w punkcie 4.4.

Tabela poniżej zawiera działania niepożądane występujące u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Układ narządów	Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Niezbyst często ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Rzadko ( $< 1/1\ 000$ )
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Nastrój depresyjny	Niepokój, Zwiększenie lub zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Migrena
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia serca		Palpitacje	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Nudności	Niestrawność	Wzdęcia, Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, Świąd	Rumień guzowaty, Pokrzywka	Hirsutyzm, Trądzik

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Kurcze mięśni
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Krwawienia lub plamienia z macicy lub pochwy	Ból piersi, Tkliwość piersi	Bolesne miesiączkowanie, Upławy, Zespół napięcia przedmiesiączkowego, Powiększenie piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęk	Zmęczenie

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy (patrz punkt 4.4).

#### Rak piersi

Wyniki licznych badań epidemiologicznych i jednego badania randomizowanego, kontrolowanego placebo (WHI) wskazują, że u kobiet, które stosują lub niedawno stosowały HTZ całkowite ryzyko raka piersi zwiększa się proporcjonalnie do długości okresu jej stosowania.

Dla estrogenowej HTZ, względne ryzyko (RR) oszacowane na podstawie ponownej analizy pierwotnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których więcej niż 80% stanowiła estrogenowa terapia zastępcza) oraz badania epidemiologicznego Milion Women Study (MWS) jest podobne i wynosi odpowiednio 1,35 (95%, CI 1,21 – 1,49) oraz 1,30 (95%, CI 1,21 – 1,40).

Dla złożonej HTZ (estrogen + progestagen), w kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono większe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu do leczenia z zastosowaniem wyłącznie estrogeny.

Z badania MWS wynika, że HTZ różnymi rodzajami preparatów estrogenowo-progestagenowych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00, 95%, CI: 1,88 – 2,12) niż w przypadku stosowania jedynie estrogenów (RR = 1,30, 95%, CI: 1,21 – 1,40) albo podania tibolonu (RR=1,45; 95%, CI 1,25-1,68), w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

W wyniku badania WHI ryzyko dla wszystkich użytkowników oszacowano na poziomie 1,24 (95%, CI 1,01 – 1,54) po 5,6 roku stosowania estrogeny i progestagenu w HRT (CEE + MPA) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Bezwzględne ryzyko zachorowalności, obliczone na podstawie badania MWS i WHI jest przedstawione poniżej:

Według MWS ryzyko oszacowano, na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych:

- dla kobiet nie stosujących HTZ, rak piersi może wystąpić u około 32 na 1000 kobiet, w wieku 50 - 64 lat.
- na 1000 kobiet aktualnie lub ostatnio stosujących HTZ, liczba dodatkowych zdarzeń w odpowiednim okresie wynosi
  - dla kobiet stosujących tylko estrogen
    - między 0 a 3 (najbardziej prawdopodobnie 1,5) w przypadku 5 letniego okresu stosowania
    - między 3 a 7 (najbardziej prawdopodobnie 5) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.

- dla kobiet stosujących estrogen w skojarzeniu z progestagenem
  - między 5 a 7 (najbardziej prawdopodobnie 6) w przypadku 5 letniego okresu stosowania.
  - między 18 a 20 (najbardziej prawdopodobnie 19) w przypadku 10 letniego okresu stosowania.

Według badania WHI szacuje się, że po 5,6 roku trwania terapii, w grupie kobiet między 50 a 79 rokiem życia, w związku ze stosowaniem HTZ (CEE + MPA) doszłoby do wystąpienia 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobieto-lat.

Zgodnie z danymi liczbowymi uzyskanymi w toku badań, szacuje się, że:

- dla 1000 kobiet w grupie placebo
  - doszłoby do rozpoznania około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w okresie 5 lat.
- dla 1000 kobiet, które przyjmowały estrogen i progestagen podczas HTZ (CEE + MPA), liczbę dodatkowych zdarzeń szacuje się
  - między 0 a 9 (najbardziej prawdopodobnie 4) na 5 lat okresu terapii.

Liczba dodatkowych przypadków zachorowalności na raka piersi u kobiet, które stosują HTZ jest zasadniczo podobna do tej u kobiet, które rozpoczynają HTZ, niezależnie od wieku, w którym się ją zaczyna (w przedziale wiekowym 45-65 lat) (patrz punkt 4.4).

### **Rak endometrium**

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy i raka endometrium zwiększa się wraz z długością trwania leczenia, jeśli stosuje się wyłącznie estrogen. Na podstawie badań epidemiologicznych najniższy wskaźnik ryzyka występuje w grupie kobiet, które nie stosują HTZ, gdzie w przedziale wieku 50 do 65 lat rak endometrium może wystąpić u około 5 na 1000 kobiet. W zależności od czasu trwania terapii i dawki estrogenu, ryzyko wystąpienia raka endometrium wśród kobiet stosujących tylko estrogen zwiększa się od 2 do 12 razy w porównaniu do kobiet nie stosujących takiego leczenia. Dołączenie progestagenu do terapii opartej wyłącznie o estrogen znacząco zmniejsza to podwyższone ryzyko.

Inne działania niepożądane, związane z zastosowaniem terapii estrogen/progestagen:

- estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy.
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, t.j. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy, zatorowość płucna, występuje częściej u kobiet stosujących HTZ, niż u tych, które jej nie stosują. Więcej informacji w punkcie 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
- zawał mięśnia sercowego i udar
- choroby pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- możliwa demencja (patrz punkt 4.4).

### **4.9. Przedawkowanie**

Wyniki badań toksyczności ostrej nie wykazały ostrych efektów ubocznych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności dziennej dawki terapeutycznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny; estrogeny naturalne i półsyntetyczne; estradiol.

Kod ATC: G03C A03

Produkt zawiera estrogen - estradiolu walerianian, prolek ludzkiego 17 $\beta$ -estradiolu. Zastępuje on braki w wytwarzaniu estrogenu w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu. Estrogeny zapobiegają zmniejszaniu masy kostnej u kobiet po menopauzie lub po usunięciu jajników.

Produkt Progynova 21 łagodzi wiele objawów, związanych z niedoborem estradiolu u kobiet w okresie menopauzy oraz zmniejsza resorpcję kości i opóźnia lub zatrzymuje pomenopauzalny ubytek kości. Długotrwałe stosowanie produktu zmniejsza ryzyko występowania złamań kończyn u kobiet po menopauzie. Po przerwaniu HTZ masa kostna zmniejsza się do poziomu porównywalnego z okresem bezpośrednio po menopauzie. Nie ma jednak żadnych dowodów świadczących, że stosowanie HTZ powoduje odbudowanie masy kostnej do poziomu sprzed menopauzy. HTZ wywiera też pozytywny wpływ na jakość kolagenu skórniego i grubość skóry oraz może prowadzić do opóźniania procesu starzenia skóry.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Ester steroidowy jest metabolizowany do estradiolu i kwasu walerianowego podczas wchłaniania oraz efektu pierwszego przejścia w wątrobie. W tym samym czasie estradiol metabolizowany jest do estronu, estriolu i siarczanu estronu. Biodostępność estradiolu po podaniu doustnym estradiolu walerianianu wynosi około 3%. Pożywienie nie wpływa na biodostępność estradiolu.

- Dystrybucja

Maksymalne stężenie estradiolu walerianianu w osoczu wynosi około 30 pg/ml i występuje po 4 do 9 godzinach od przyjęcia tabletki. W ciągu 24 godzin od przyjęcia leku stężenie estradiolu w osoczu zmniejsza się do około 15 pg/ml.

Estradiol wiąże się z albuminami i globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG). Około 1 do 1,5% estradiolu w osoczu występuje w postaci wolnej, a 30-40% w postaci związanej z SHBG.

- Metabolizm

Po egzogennym podaniu estradiolu walerianianu następuje rozkład estru, a estradiol ulega przemianom metabolicznym typowym dla endogennego hormonu. Estradiol metabolizowany jest głównie w wątrobie, ale również poza nią np. w jelicie, nerkach, mięśniach szkieletowych i narządach docelowych. Przemiany te obejmują tworzenie estronu, estriolu, estrogenów katecholowych oraz siarczanów i glukuronidów sprzężonych z tymi związkami, które wykazują znacznie mniejsze właściwości estrogenne lub wręcz są ich pozbawione.

- Wydalanie

Pewna część metabolitów estradiolu jest wydalana z żółcią i podlega tzw. krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Ostatecznie większość metabolitów estradiolu jest wydalana w postaci siarczanów i glukuronidów z moczem.

- Stan stacjonarny

W porównaniu z dawką pojedynczą, po podaniu wielokrotnym stężenie estradiolu w osoczu zwiększa się mniej więcej dwukrotnie. Średnio, stężenie estradiolu waha się między 30 (stężenie minimalne) a 60 pg/ml (stężenie maksymalne). Estron, jako metabolit o mniej nasilonych właściwościach estrogennych, osiąga 8-krotnie wyższe stężenie w osoczu, a siarczan estronu osiąga około 150 razy wyższe stężenie. Po zaprzestaniu leczenia produktem Progynova 21 powrót do wyjściowych wartości stężeń estradiolu i estronu następuje w ciągu 2-3 dób.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny estradiolu jest dobrze znany. Nie ma żadnych dodatkowych danych przedklinicznych mających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt, poza tymi opisanymi już w innych punktach.

- Rakotwórczość

Wyniki badań nad toksycznością podczas podania wielokrotnego, obejmujące również badania nad rakotwórczością nie wskazują na szczególne ryzyko związane ze stosowaniem u ludzi. Niemniej jednak należy pamiętać, że hormony płciowe mogą nasilać rozrost niektórych zależnych od hormonów tkanek i nowotworów.

- Embriotoksyczność/teratogenność

Toksykologiczne badania nad wpływem estradiolu walerianianu na przebieg procesu reprodukcji, nie wykazały potencjału teratogennego. Produkt nie stanowi ryzyka dla płodu, gdyż po podaniu doustnym, w osoczu nie dochodzi do нефизjologicznego stężenia estradiolu.

- Mutagenność

Badania *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem 17 $\beta$ -estradiolu nie wykazały działania mutagennego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon 25 000  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Sacharoza  
Powidon 700 000  
Makrogol 6000  
Wapnia węglan  
Talk  
Glicerol 85%  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Indygotyna (E 132)  
Wosk Montana

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres trwałości**

5 lat

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

Bez specjalnych wymagań.

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

21 tabletek w blistrze PVC/Al  
1 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Niemcy

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

R/3041

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

06.01.1994 r.  
25.10.1999 r.  
02.12.2004 r.  
26.10.2005 r.

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

17.11.2011r.