

## 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*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i sacharoza.  
Pełny wykaz 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 rodowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

*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 lekarz upewni się, że pacjentka nie jest w ciąży.

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 jednoczesne stosowanie odpowiedniego progestagenu przez 12 do 14 dni w ciągu każdych 4 tygodni (ciągła sekwencyjna lub cykliczna HTZ) lub z każdą tabletką estrogenu (ciągła złożona HTZ). O ile uprzednio nie rozpoznano endometriozy, nie zaleca się stosować progestagenu u kobiet po histerektomii.

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 przyjąć 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.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Progynova-21 nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym. W przypadku kobiet w wieku 65 lat i starszych, patrz punkt 4.4.

#### *Pacjenci z zaburzeniami wątroby*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania produktu Progynova-21 u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Progynova-21 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką chorobą wątroby, patrz punkt 4.3.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania produktu Progynova-21 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawkowania u tych pacjentów.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;

- Znane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy);
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii;
- Nieleczona hiperplazja endometrium;
- Przebyta lub obecnie występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Zaburzenia krzepnięcia krwi, np. niedobór białka C, białka S, antytrombin (patrz punkt 4.4);
- Aktualne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał serca);
- Ostra choroba wątroby albo choroba wątroby w wywiadzie, tak długo jak wyniki testów czynnościowych wątroby pozostają nieprawidłowe;
- Porfiria.

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

Hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w leczeniu objawów pomenopauzalnych należy rozpocząć tylko wówczas, jeśli objawy te niekorzystnie 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 przewyższają ryzyko.

U kobiet, u których występuje kilka czynników ryzyka, lub też, które wykazują większe nasilenie indywidualnych czynników ryzyka, należy wziąć pod uwagę nasilenie ryzyka zakrzepicy. Ryzyko to może być większe niż wskazywałaby na to suma tych czynników. Nie powinno się przepisywać HTZ w przypadku, gdy ryzyko przewyższa korzyści.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

##### Badanie lekarskie i 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 indywidualnie do pacjentki. Kobiety należy poinformować o jakich zmianach w piersiach powinny powiadomić lekarza albo pielęgniarkę (patrz poniżej „Rak piersi”). Badania dodatkowe, w tym wykonywane odpowiednimi metodami obrazowania, np. mammografia, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami badań przesiewowych, z uwzględnieniem klinicznych potrzeb indywidualnie.

##### Sytuacje wymagające monitorowania

Pacjentka wymaga dokładnego monitorowania, jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, wystąpił w przeszłości i (lub) zastrzył się w okresie ciąży lub uprzedniego leczenia hormonalnego. Należy wziąć pod uwagę, że może dojść do nawrotu lub nasilenia niżej wymienionych stanów w czasie stosowania produktu Progynova-21:

- mięśniaki macicy lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- nadciśnienie tętnicze krwi
- choroba wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez
- 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:

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

#### Hiperplazja i rak endometrium

Ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą zwiększa się, kiedy przez dłuższy czas stosuje się wyłącznie estrogeny. Obserwowane zwiększenie ryzyka raka endometrium wśród pacjentów stosujących wyłącznie estrogeny było od 2 do 12 razy większe niż u osób niestosujących produktu, w zależności od czasu trwania terapii i stosowania dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po przerwaniu terapii ryzyko może być zwiększone przez 10 lat. Dodatkowo zastosowanie progestagenu przez przynajmniej 12 dni w cyklu lub ciągle stosowanie terapii estrogenowo-progestagenowej u kobiet z zachowaną macicą znacząco zmniejsza to ryzyko.

Bezpieczeństwo stosowania doustnej dawki estradiolu > 2 mg, skoniugowanych końskich estrogenów > 0,625 mg oraz systemów transdermalnych > 50 µg/dobę, po dodaniu progestagenu nie zostało zbadane.

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.

Nie zrównoważona (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

Ogólne dowody sugerują zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących terapię skojarzoną, estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie estrogenową HTZ. Ryzyko to zależne jest od czasu trwania terapii.

#### *Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa*

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) i badania epidemiologiczne, zawierały spójne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które staje się widoczne po około 3 latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8).

#### *Terapia estrogenowa*

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących same estrogeny w HTZ. W badania obserwacyjnych najczęściej odnotowywano niewielki wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi, który jest znacznie niższy niż w przypadku kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

Dla każdego rodzaju HTZ 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.

HTZ, zwłaszcza leczenie skojarzone estrogenu i progestagenu, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne wykrywanie raka piersi.

### Rak jajnika

Rak jajnika występuje rzadziej niż rak piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków.

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

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ wiąże się ze zwiększonym (1,3-3-krotnie) względnym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), to jest zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Za czynniki ryzyka ŻChZZ uznaje się: stosowanie estrogenów, podeszły wiek, zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), ciąża oraz okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak. Nie ma zgody co do ewentualnej roli żyłaków kończyn dolnych w rozwoju ŻChZZ.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych, w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie po zabiegach planowych, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznawiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Jeżeli po rozpoczęciu leczenia dojdzie do rozwoju ŻChZZ należy przerwać podawanie produktu. Należy poinformować pacjentki o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza, jeżeli zauważą potencjalne objawy zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

#### *Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa*

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych

przypadków jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

#### *Terapia estrogenowa*

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii przyjmujących estrogenową HTZ.

#### Udar niedokrwienny mózgu

- Stosowanie terapii złożonej estrogenowo-progestagenowej oraz wyłącznie estrogenów wiąże się z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego. Relatywne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani czasem od menopauzy. Jednakże, pierwotne ryzyko udaru mózgu jest ściśle zależne od wieku, dlatego ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem.

#### Inne stany

- Estrogeny mogą prowadzić do zatrzymywania płynów, dlatego należy monitorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek, gdyż należy przypuszczać, że zwiększa się u nich stężenie substancji czynnych we krwi.
- Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.
- 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 niezmienione. 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 czynnych hormonów pozostają niezmienione. Stężenia innych białek w osoczu mogą być zwiększone (angiotensynogen/substrat reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą ciężarnych 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 HTZ złożoną lub estrogenową po ukończeniu 65 lat. Niewiadomo, czy te doniesienia mogą dotyczyć także młodszych kobiet po menopauzie lub kobiet stosujących inną HTZ
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać albo nasilać jego objawy.

Kobiety, u których występuje gruczolak przysadki wymagają dokładnego monitorowania (w tym z okresowych pomiarów stężenia prolaktyny).

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

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

Uwaga: Informacje nt. jednocześnie przepisywanych leków powinny być konsultowane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Progynova-21

*Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów), np.:*

Metabolizm estrogenów [i progestagenów] może być nasilony przez jednoczesne zastosowanie leków, które indukują aktywność enzymów metabolizujących leki, zwłaszcza enzymów cytochromu P<sub>450</sub>, takich jak: leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) i leki przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz), a także prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata oraz preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Indukcja enzymów może być obserwowana już po paru dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu paru tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.

*Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:*

W przypadku podawania równocześnie z HTZ kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, włączając kombinacje z inhibitorami HCV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, wiele z nich może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu w osoczu. W niektórych przypadkach efekt końcowy tych zmian może mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje na temat potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciw HIV/HCV oraz związane z tym zalecenia.

*Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne)*

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia estrogenu w osoczu.

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

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

#### Inne formy interakcji

##### 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. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie referencyjnym. Więcej informacji, patrz punkt 4.4 „Inne stany”.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Produkt Progynova-21 jest niewskazany w okresie ciąży. Jeżeli w okresie leczenia 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 fetotoksycznego.

##### Karmienie piersią

Produkt Progynova-21 nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie stwierdzono wpływu produktu Progynova-21 na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 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 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
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		kołatanie serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	niestrawność	wzdęcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	rumień guzowaty, pokrzywka	hirsutyzm, trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
<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).

#### Ryzyko raka piersi

- U kobiet stosujących estrogen i progestagen przez okres dłuższy niż 5 lat obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ryzyka raka piersi.
- U kobiet stosujących wyłącznie estrogeny zwiększone ryzyko raka piersi jest istotnie mniejsze niż u kobiet stosujących estrogeny i progestagen.
- Ryzyko zależy od czasu stosowania (patrz punkt 4.4).
- Poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS).

#### **Badanie MWS – szacunkowe dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania**

Wiek (lata)	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ*	Ryzyko względne i 95% CI <sup>#</sup>	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* zaczerpnięte z podstawowych danych dotyczących częstości występowania raka piersi w krajach rozwijających się. # Całkowite ryzyko względne. Ryzyko nie jest stałe, ale będzie się zwiększać wraz z czasem stosowania. Uwaga: ponieważ wyjściowa częstość raka piersi różni się w zależności od kraju UE, ilość dodatkowych przypadków raka piersi także różni się w zależności od kraju UE, to ilość dodatkowych przypadków raka piersi będzie się odpowiednio zmieniała.			

#### **Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania**

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne i 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ			

		(CEE + MPA) <sup>&amp;</sup>	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* badanie WHI przeprowadzone wśród kobiet bez macicy, u których nie obserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi. & po zawężeniu badania do kobiet, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, podczas pierwszych 5 lat leczenia nie obserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi; po 5 latach ryzyko było większe, niż u kobiet niestosujących HTZ.			

### Ryzyko raka endometrium

#### *Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą*

Ryzyko raka endometrium dotyczy 5 na 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ powoduje to zwiększenie ryzyka raka endometrium (patrz punkt 4.4). W zależności od czasu trwania terapii estrogenowej i stosowanej dawki, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahało się od 5 do 55 dodatkowych przypadków zdiagnozowanych wśród każdego 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodawanie progestagenu do terapii estrogenowej przez 12 dni w każdym cyklu, może zapobiegać zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS pięcioletnie stosowanie estrogenowo-progestagenowej HTZ (cyklicznie lub ciągle) nie powodowało zwiększenia ryzyka raka endometrium (RR 1,00 (0,8-1,2)).

### Rak jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka 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 wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnie większym ryzykiem względnym rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie takich zdarzeń jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). poniżej przedstawiono wyniki badania WHI:

#### **Badanie WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w ciągu 5 lat stosowania**

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne i 95% CI	Dodatkowe przypadki ŻChZZ na 1000 kobiet stosujących HTZ
<b>Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* badanie przeprowadzone u kobiet bez macicy			

### Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

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

### Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie terapii estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej związane jest z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem relatywnym udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie zwiększa się podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie jest zależne od wieku ani czasu trwania terapii, ale jako że ryzyko wyjściowe jest ściśle zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

### **Badanie WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru\* przy ponad 5-letnim stosowaniu**

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne i 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet stosujących HTZ
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* brak rozgraniczenia między udarem niedokrwiennym a krwotocznym.

Inne działania niepożądane, związane z zastosowaniem terapii estrogenowo-progestagenowej:

- choroby pęcherzyka żółciowego
- choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- możliwa demencja u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może powodować nudności, wymioty i krwawienie z odstawienia u niektórych kobiet. Nie ma specyficznego antidotum i należy stosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny; estrogeny naturalne i półsyntetyczne; estradiol, kod ATC: G03CA03.

#### Estradiolu walerianian

Substancją czynną jest estradiolu walerianian, syntetyczny 17β-estradiol, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Owulacja nie jest zahamowana w czasie przyjmowania produktu Progynova-21, jak również prawie nie jest zmienione endogenne wytwarzanie hormonów.

## Wyniki badań klinicznych

### *Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i korzystna zmiana profilu krwawień*

- W okresie klimakterium, zmniejszenie i ostateczny zanik wydzielania estradiolu przez jajniki, może dać w rezultacie niestabilność termoregulacji powodującą uderzenia gorąca powiązane z zaburzeniami snu i nadmiernym poceniem się oraz atrofię w układzie moczowo-płciowym z oznakami suchości pochwy, bolesnością w czasie stosunku płciowego i nietrzymaniem moczu. Mniej specyficzne, ale często wymieniane jako część zespołu klimakterycznego są takie objawy jak: dolegliwości dławicowe, palpacje, drażliwość, nerwowość, brak energii i zdolności koncentracji, zaburzenia pamięci, utrata libido oraz bóle stawów i mięśni. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) łagodzi wiele z objawów niedoboru estrogenów u kobiet w okresie menopauzy.
- HTZ wpływa korzystnie na zawartość kolagenu w skórze oraz jej grubość i może opóźnić proces tworzenia się zmarszczek.
- Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnięto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Dodatek progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej, tak jak w produkcie Progynova-21 przez co najmniej 10 dni w cyklu zmniejsza ryzyko rozrostu endometrium oraz towarzyszące mu ryzyko wystąpienia gruczolakoraka w grupie kobiet z zachowaną macicą. Nie wykazano, by dodanie progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej kolidowało ze skutecznością estrogenów dla jego dowiedzionych wskazań.

Badania obserwacyjne oraz badanie WHI (Women's Health Initiative) nad skoniugowanymi estrogenami końskimi oraz octanem medroksyprogesteronu wskazują na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka okrężnicy u kobiet po menopauzie stosujących HTZ. W badaniu WHI nad octanem medroksyprogesteronu stosowanym w monoterapii nie zaobserwowano takiej zależności. Nie wiadomo, czy te wyniki odnoszą się również do innych produktów stosowanych w HTZ.

## **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.

### Eliminacja

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 większe stężenie w osoczu, a siarczan estronu osiąga około 150 razy większe 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, w tym 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 i (lub) 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 17β-estradiolu nie wykazały działania mutagennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K25  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Sacharoza  
Powidon K90  
Makrogol 6000  
Wapnia węglan  
Talk  
Glicerol 85%  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Wosk Montana

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Bez specjalnych wymagań.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

21 tabletek w blistrze PVC/Al.

1 lub 3 blistry w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

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

R/3041

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014 r.

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