

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclo-Progynova, 2 mg (białe); 2 mg + 0,5 mg (jasnobrązowe), tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda biała tabletki powlekana zawiera 2,0 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*).

Każda jasnobrązowa tabletki powlekana zawiera 2,0 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) i 0,5 mg norgestrelu (*Norgestrelum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną i sacharozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Każda biała tabletki powlekana zawiera 2 mg walerianianu estradiolu.

Każda jasnobrązowa tabletki powlekana zawiera 2 mg walerianianu estradiolu i 0,5 mg norgestrelu.

### 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 hipogonadyzmu, usunięcia narządu rodnoego lub pierwotnej niedoczynności jajników u kobiet z zachowaną macicą.

Kontrola nieregularnych cykli miesięczkowych.

Leczenie pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

- Jak rozpocząć stosowanie produktu Cyclo-Progynova

U pacjentek, które nadal miesiączkują, leczenie należy rozpocząć 5 dnia cyklu (1 dzień krwawienia miesięczkowego jest jednocześnie 1 dniem cyklu).

Pacjentki, które nie miesiączkują, miesiączkują sporadycznie lub pacjentki po menopauzie mogą rozpocząć leczenie w każdej chwili pod warunkiem, że wykluczono ciążę (patrz punkt 4.6).

- Dawkowanie

Przyjmuje się 1 białą tabletkę na dobę przez pierwszych 11 dni, a następnie 1 jasnobrązową tabletkę na dobę przez kolejnych 10 dni.

Po 21-dniowym cyklu przyjmowania tabletek należy zrobić 7-dniową przerwę.

- Sposób podawania

Jedno opakowanie wystarcza na 21 dni leczenia. Kolejne opakowanie produktu Cyclo-Progynova należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w tym samym dniu tygodnia co poprzednie.

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

- W razie pominięcia tabletki

W razie pominięcia tabletki, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej tabletki. W przypadku, kiedy pominięto przyjęcie kilku tabletek może wystąpić krwawienie.

Krwawienie występuje zwykle podczas 7-dniowej przerwy, kilka dni po przyjęciu ostatniej tabletki.

Specjalne grupy pacjentów

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Brak danych sugerujących potrzebę 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 Cyclo-Progynova u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt Cyclo-Progynova jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką chorobą wątroby, patrz punkt 4.3.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania produktu Cyclo-progynova u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wykazują potrzeby dostosowania dawkowania u tych pacjentów.

Zarówno na początku, jak również podczas kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

- Ciąża i karmienie piersią;
- Krwawienie z dróg rodnych, którego przyczyny nie wyjaśniono;
- Rak piersi - rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie;
- Zależny od estrogenów nowotwór złośliwy lub podejrzenie takiego nowotworu (np. rak endometrium);
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do normy;
- Czynne lub niedawno występujące tętnicze zaburzenia zakrzepowo–zatorowe (np. dławica piersiowa, zawał serca);

- Czynna lub stwierdzona w wywiadzie żylna choroba zakrzepowo–zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Zaburzenia krzepnięcia krwi, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4);
- Wysokie ryzyko zakrzepicy żylniej lub tętniczej;
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Porfiria.

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

Produktu Cyclo-Progynova nie należy stosować w celu antykoncepcji.

W określonych przypadkach, tam gdzie to konieczne, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji (z wyjątkiem metody kalendarzowej i pomiaru temperatury). Jeśli podejrzewa się, że pacjentka zaszła w ciążę, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu aż do momentu, kiedy ciąża nie zostanie wykluczona (patrz punkt 4.6).

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy wprowadzać tylko w przypadku, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ powinna być kontynuowana tylko wówczas, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

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 / 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.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć występowanie gruczolaka przysadki wydzielającego prolaktynę.

#### 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 Cyclo-Progynova:

- mięśniak gładki (włókniaki macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- czynniki ryzyka dla nowotworów estrogenozależnych, np. pierwsza grupa pokrewieństwa

- dla raka piersi
- 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:

Leczenie powinno być przerwane w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

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

#### Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

Ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy zwiększa się, kiedy przez dłuższy czas stosuje się wyłącznie estrogeny. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat. Dodatkowe zastosowanie progestagenu przez przynajmniej 10 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu u kobiety z zachowaną macicą znacząco zmniejsza to ryzyko.

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.

#### Rak piersi

Ogólne dowody potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową lub stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

#### *Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa*

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) i metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zawierały spójne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które staje się widoczne po około 3 (1-4) 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).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

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

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

HTZ jest związana z 1,3 do 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy 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).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża i (lub) okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak. Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żyłaków kończyn dolnych w rozwoju ŻChZZ.

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.

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.

W przypadku kobiet stale przyjmujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

### 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

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5- krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

### Rak jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania 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).

### 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.
- 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 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.
- Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane na temat większego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągle, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym, egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.
- Kobiety, u których występuje gruczolak przysadki wymagają uważnej obserwacji (w tym z okresowym badaniem stężenia prolaktyny).
- Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Produktu Cyclo - Progynova 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 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 Cyclo-Progynova.

*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 P450, takich jak: leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) i leki przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz), a także prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata i preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

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

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, 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.

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.

## Testy laboratoryjne

Stosowanie hormonów steroidowych może wpływać na parametry biochemiczne np. czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (transportujących) w osoczu, takich jak globuliny wiążącej kortykosteroidy i białek wiążących frakcje lipidowe/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry koagulacji i fibrylizacji. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie referencyjnym. Więcej informacji, patrz punkt 4.4 „Inne stany”.

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

### Ciąża

Produkt leczniczy Cyclo-Progynova nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Cyclo-Progynova okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Kliniczne dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego wpływu norgestrelu na płód.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na estrogeny + progestageny nie wskazują na możliwość działania teratogenne lub fetotoksyczne.

### Karmienie piersią

Produkt Cyclo-Progynova jest niewskazany w czasie laktacji. Niewielkie ilości hormonów płciowych mogą przenikać do mleka kobiety karmiącej.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących produkt Cyclo-Progynova nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej opisano w punkcie 4.4.

Tabela poniżej przedstawia inne działania niepożądane obserwowane u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (badania po wprowadzeniu leku do obrotu). Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Cyclo-Progynova nie został ani potwierdzony ani wykluczony.

Układ/narząd według MedDRA wersja 8.0	Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Niezbyt 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 wzrost lub spadek libido



<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	zawroty głowy	migrena
<b>Zaburzenia oka</b>		zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
<b>Zaburzenia serca</b>		palpitacje	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha, nudności	niestrawność	wzdęcia, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	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 (nieregularne krwawienia zazwyczaj podczas terapii ciągłej)	ból piersi, tkliwość piersi	bolesne miesiączkowanie, wydzielina z pochwy, 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 wersja 8.0.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy tej choroby (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 Million 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.

### **Ryzyko wystąpienia raka piersi**

- Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.
- U pacjentek stosujących wyłącznie terapię estrogenową ryzyko jest znacznie mniejsze niż u tych pacjentek, które stosowały produkty estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) oraz największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

**Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych**  
**Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania u kobiet z BMI**  
**równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w ciągu 5 lat (50-54 lata)*	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki zaobserwowane po 5 latach, u 1000 kobiet, stosujących HTZ
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,6	8

\* Na podstawie przeciętnej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
 Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

**Oszacowane dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 10 latach stosowania u kobiet z BMI**  
**równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w ciągu 10 lat (50-59 lat)*	Ryzyko względne	Dodatkowe przypadki zaobserwowane po 10 latach, u 1000 kobiet, stosujących HTZ
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Na podstawie przeciętnej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
 Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

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

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>Skojarzona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA)&amp;</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

\* Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.  
 & Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy

*Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą*

U kobiet z zachowaną macicą, nie stosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie

estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogeny, wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dołączenie progestagenu do terapii estrogenowej, przynajmniej przez 10 dni cyklu, może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy (RR – 1,0 (0,8-1,2)).]

#### Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania 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 zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

#### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu**

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Ryzyko względne & 95% CI	Dodatkowe przypadki u 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 po histerektomii.

#### Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

#### Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5 – krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

## Badania 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 & 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)

\* Nie rozróżniano udaru niedokrwinnego od udaru krwotocznego.

Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym:

- Estrogenozależny nowotwór łagodny i złośliwy, np. rak trzonu macicy.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. 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 naczyniowa.
- 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, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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: Progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne; Norgestrel i estrogen  
Kod ATC: G 03 FB 01

#### Estradiolu walerianian

Substancją czynną jest estradiolu walerianian, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje on braki w produkcji estrogenu w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu.

#### Norgestrel

Substancją czynną jest norgestrel, syntetyczny progestagen.

Jako, że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodatek progestagenu, norgestrelu znacząco zmniejsza indukowane działaniem estrogenów ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

U kobiet z zachowaną macicą cykl miesięczny jest uregulowany, pod warunkiem, że produkt jest przyjmowany regularnie. Dzieje się tak dzięki terapii sekwencyjnej złożonej, obejmującej fazę przyjmowania samego estrogenu przez 11 dni, fazę estrogenowo-progestagenową przez kolejnych 10 dni oraz 7-dniową przerwę w przyjmowaniu produktu, tak jak to jest w przypadku produktu Cyclo-Progynova.

Owulacja nie jest zahamowana w czasie przyjmowania produktu Cyclo-Progynova, jak również prawie nie jest zmienione endogenne wytwarzanie hormonów. Produkt można stosować u młodszych kobiet w celu wywołania i uregulowania cykli miesięczkowych, jak również u kobiet w wieku okołomenopauzalnym w celu leczenia nieregularnych krwawień.

### Wyniki badań klinicznych

#### *Złagodzenie objawów związanych z niedoborem estrogenów oraz wpływ na krwawienia*

- 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 estrogenu u kobiet w okresie menopauzy.
- HTZ zmienia profil lipidowy. Zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i LDL a także może zwiększać stężenie cholesterolu HDL i triglicerydów. To działanie metaboliczne może być neutralizowane w pewnym stopniu przez dodatek progestagenu, tak jak w produkcie Cyclo-Progynova.
- HTZ wpływa korzystnie na zawartość kolagenu w skórze oraz jej grubość i może opóźnić proces tworzenia się zmarszczek.
- Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Dodatek progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej, tak jak w produkcie Cyclo-Progynova 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 estrogenu 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**

- Walerianian estradiolu

### Wchłanianie

Walerianian estradiolu jest szybko i całkowicie wchłaniany. Ester steroidowy jest hydrolizowany do estradiolu i kwasu walerianowego podczas wchłaniania oraz pierwszego przejścia przez wątrobę. W tym samym czasie estradiol ulega dalszym obszernym przemianom metabolicznym, m.in. do estronu, estriolu i siarczanu estronu. Tylko ok. 3% estradiolu staje się biodostępne po doustnym podaniu walerianianu estradiolu. Pożywienie nie wpływa na biodostępność estradiolu.

### Dystrybucja

Maksymalne stężenie estradiolu w osoczu wynosi około 30 pg/ml i jest w zasadzie osiągnięte po około 4-9 godzin od chwili przyjęcia tabletki. W ciągu 24 godzin od przyjęcia tabletki stężenie estradiolu w surowicy obniża się do około 15 pg/ml. Estradiol wiąże się z albuminami i globuliną wiążącą hormony płciowe – SHBG (*ang. sex hormon binding globulin*). Jednakże jego wiązanie z globuliną wiążącą hormony płciowe jest mniejsze niż lewonorgestrelu. Około 1-1,5% frakcji estradiolu w surowicy występuje w postaci wolnej, podczas gdy 30-40% związane jest z globuliną wiążącą hormony płciowe.

Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po pojedynczym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

### Metabolizm

Po egzogennym podaniu walerianianu estradiolu następuje hydroliza estru a estradiol ulega przemianom metabolicznym według szlaku biotransformacji endogennego estradiolu. Estradiol metabolizowany jest głównie w wątrobie, ale również poza wątrobą np. w jelicie, nerkach, mięśniach szkieletowych i narządach docelowych. Procesy te obejmują tworzenie estronu, estriolu, estrogenów katecholowych oraz siarczanów i glukuronidów sprzężonych z tymi związkami i wykazujących mniejsze właściwości estrogenne lub wręcz ich pozbawionych.

### Eliminacja

Po pojedynczym podaniu dożylnym całkowity klirens estradiolu w osoczu wykazuje dużą zmienność w zakresie 10-30 ml/min/kg. Pewna część metabolitów estradiolu jest wydalana z żółcią i podlega tzw. krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Ostatecznie większość metabolitów estradiolu jest wydalana w postaci siarczanów i glukuronidów z moczem.

### Stan stacjonarny

W porównaniu z dawką pojedynczą, po podaniu wielokrotnym obserwowano w osoczu około dwa razy wyższe stężenie estradiolu. Średnio, stężenie estradiolu waha się między 30 (stężenie minimalne) a 60 pg/ml (stężenie maksymalne). Estron jako mniej estrogenny metabolit osiąga 8-krotnie wyższe stężenie w surowicy a siarczan estronu osiąga około 150 razy wyższe stężenie. Po zaprzestaniu leczenia produktem Cyclo-Progynova powrót do wyjściowych wartości stężeń estradiolu i estronu następuje w ciągu 2-3 dni. Nie zaobserwowano żadnej wyraźnej różnicy w poziomie estrogenu pomiędzy fazą leczenia samym walerianianem estradiolu a jego skojarzeniem z norgestrellem.

- Norgestrel

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym norgestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany. Substancją czynną racematu norgestrelu jest lewonorgestrel, który staje się całkowicie biodostępny z racematu i odpowiada około połowie dawki norgestrelu.

### Dystrybucja

Średnio, maksymalne stężenie lewonorgestrelu w osoczu równe 7-8 ng/ml, zostaje osiągnięte w ciągu 1-1,5 godziny po pojedynczym podaniu produktu Cyclo-Progynova. Następnie stężenie

lewonorgestrelu w osoczu maleje dwufazowo ze średnim okresem półtrwania 27 godzin oraz osiąga minimalne stężenie wynoszące około 1 ng/ml 24 godziny po podaniu dawki.

Lewonorgestrel wiąże się z albuminami osocza oraz SHBG. Tylko około 1-1,5% całkowitego stężenia lewonorgestrelu w osoczu występuje w postaci wolnej. Względna proporcja między wolnym lewonorgestrem a związanym z albuminami i związanym z SHBG w osoczu jest silnie zależna od stężenia SHBG w osoczu. Po indukcji białek wiążących wzrasta poziom frakcji związanej z SHBG, podczas gdy poziom postaci wolnej i związanej z albuminami obniża się. Na końcu fazy leczenia jedynie estrogenem w cyklu leczenia produktem Cyclo-Progynova, stężenie SHBG osiąga w osoczu najwyższy poziom, który następnie obniża się do minimalnego poziomu na końcu fazy złożonej. Wskutek tego około 1% całkowitego stężenia lewonorgestrelu występuje w postaci wolnej na początku fazy złożonej, natomiast na końcu tej fazy w postaci wolnej znajduje się około 1,5% lewonorgestrelu. Porównywalne frakcje lewonorgestrelu związane z białkami wiążącymi hormony płciowe to odpowiednio 70 i 65%.

### Metabolizm

Norgestrel jest całkowicie metabolizowany. Biotransformacja substancji czynnej lewonorgestrelu odbywa się znanym szlakiem metabolizmu steroidów. Nie są znane jego farmakologicznie czynne metabolity.

### Eliminacja

Całkowity klirens metaboliczny lewonorgestrelu wynosi 1ml/min/kg.

Z okresem półtrwania wynoszącym około 1 dzień, stosunkowo równe proporcje metabolitów norgestrelu są wydalane z moczem i żółcią.

### Stan stacjonarny

Opierając się na okresie półtrwania lewonorgestrelu w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym około 24 godziny, należy oczekiwać kumulacji substancji czynnej w osoczu. W związku z tym, po wielokrotnym podaniu preparatu widoczne jest podwyższenie poziomów do wartości 1 ng/ml. Jednakże, w związku z równoczesną zmianą pojemności wiązania białek podczas leczenia (spadek stężenia SHBG), obszar pod krzywą opisująca zależność stężenia lewonorgestrelu we krwi od czasu, nie różni się znacznie pomiędzy początkiem a końcem 10-dniowej fazy leczenia skojarzeniem estrogenu z progestagenem. A zatem po wielokrotnym podaniu produktu Cyclo-Progynova nie obserwuje się kumulacji lewonorgestrelu w osoczu krwi.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

- Działanie rakotwórcze

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.

- Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Badania nad toksycznością lewonorgestrelu w przebiegu procesu reprodukcji nie wykazały jego potencjału teratogenego ani też ryzyka wirylizacji płodów płci żeńskiej związanego z częściowo androgennym wpływem lewonorgestrelu podawanego w dawkach terapeutycznych. Ciąża jest jednak przeciwwskazaniem do stosowania produktu Cyclo-Progynova.



Ponieważ podanie estradiolu walerianianu nie zmienia fizjologicznego stężenia estradiolu w osoczu krwi, brak dowodu, że ten składnik preparatu stanowi ryzyko dla płodu.

- Działanie mutagenne

Zarówno badania *in vitro* jak i badania *in vivo* wykonane z użyciem 17 $\beta$ -estradiolu lub z lewonorgestrellem (tj. farmakologicznie aktywnym enancjomerem norgestrelu) nie wykazały ich mutagennego potencjału.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki białe:

Rdzeń:

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
powidon K25  
talk  
magnezu stearynian

Otoczka:

sacharoza  
powidon K90  
makrogol 6 000  
wapnia węglan  
talk  
wosk Montana

Tabletki jasnobrązowe:

Rdzeń:

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
powidon K25  
talk  
magnezu stearynian

Otoczka:

sacharoza  
powidon K90  
makrogol 6 000  
wapnia węglan  
talk  
glicerol 85%  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E172)  
żelaza tlenek czerwony (E172)  
wosk Montana

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

### 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

#### **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/3042

#### **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: 20.02.2014 r.

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

01.09.2020