

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz, 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

1 mg estradiolu (jako estradiol półwodny) oraz 0,5 mg noretysteronu octanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 59,640 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) w objawach niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie co najmniej rok po ostatniej miesiączce.
- Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których stwierdza się wysokie ryzyko złamań w przyszłości oraz nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych wskazanych w zapobieganiu osteoporozie (patrz również punkt 4.4).

Doświadczenie w leczeniu kobiet powyżej 65 roku życia jest ograniczone.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz jest produktem przeznaczonym do ciągłej, złożonej terapii hormonozastępczej u kobiet z zachowaną macicą. Jedną tabletkę przyjmuje się doustnie raz na dobę bez przerwy, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najniższą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres czasu (patrz także punkt 4.4).

Jeśli po 3 miesiącach leczenia nie stwierdza się ustąpienia objawów w stopniu zadowalającym, należy rozważyć zmianę na produkt złożony w wyższej dawce.

U kobiet, które nie miesiączkują i nie stosują HTZ lub u kobiet, które zmieniają dotychczasowy produkt stosowany w ciągłej złożonej HTZ, leczenie produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet przechodzących z sekwencyjnego schematu HTZ, leczenie należy rozpocząć natychmiast po zakończeniu krwawienia z odstawienia.

Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe w ciągu najbliższych dwunastu godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, tabletki powinna być pominięta.

Pominięcie dawki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia międzymiesięczkowego i plamienia.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Rak piersi - rozpoznany, w wywiadzie lub podejrzewany
- Rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogeno-zależne (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub istniejąca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Rozpoznane zaburzenia o typie nadkrzepliwości (np. niedobory białka C, białka S i antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Czynna lub ostatnio przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, dopóki próby wątrobowe nie powrócą do normy
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Porfiria

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

Do leczenia objawów postmenopauzalnych, HTZ powinno się stosować jedynie wtedy, gdy objawy te wpływają niekorzystnie na jakość życia. We wszystkich przypadkach, ostrożna ocena ryzyka i korzyści powinna być przeprowadzona co najmniej raz w roku, a HTZ powinna być kontynuowana tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Dowody potwierdzające ryzyko związane ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże, ze względu na niski poziom całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści i ryzyka dla tych kobiet może być korzystniejszy niż u starszych kobiet.

##### Wstępne/kontrolne badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ powinien być przeprowadzony pełny osobisty oraz rodzinny wywiad lekarski. Powinno zostać przeprowadzone badanie fizykalne (w tym badanie miednicy i piersi), powinno się także uwzględnić obecność przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. Podczas leczenia, zalecane są okresowe badania kontrolne o częstotliwości i charakterze dostosowanym do każdej kobiety. Pacjentki należy poinformować, jakie zmiany w piersiach należy zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz "Rak piersi" poniżej). Badania, łącznie z odpowiednimi metodami obrazowania, np. mammografią, powinny być przeprowadzone zgodnie z obecnie przyjętymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, zmodyfikowanymi do potrzeb klinicznych jednostki.

##### Stany wymagające nadzoru

Jeżeli którykolwiek z następujących stanów występuje, występował wcześniej i (lub) został spotęgowany w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka powinna być ściśle nadzorowana. Należy wziąć pod uwagę, że stany te mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu w czasie leczenia Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz, w szczególności:

- Mięśniaki (włókniaki macicy) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. 1 stopień dziedziczności na raka piersi
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy

- Hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

#### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia przeciwwskazania i w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
- Nowo rozpoznany ból głowy typu migrenowego
- Ciąża

#### Rozrost błony śluzowej macicy i rak

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu i raka endometrium wzrasta podczas przyjmowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas. Odnotowany wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet przyjmujących tylko estrogeny może być od 2 do 12 razy większy w porównaniu z pacjentkami nieprzyjmującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenu (patrz punkt 4.8). Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może pozostać podwyższone przez co najmniej 10 lat.

Dodanie progestagenu stosowanego cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu/w 28 dniowym cyklu lub w formie ciągłej skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej u kobiet z zachowaną macicą zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu z wyłącznie estrogenową HTZ.

Krwawienia przełomowe i plamienia mogą pojawić się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Jeśli międzymiesiączkowe krwawienia lub plamienia pojawią się po jakimś czasie leczenia lub utrzymują się po przerwaniu leczenia, należy poszukiwać ich przyczyny, co może obejmować biopsję endometrium, aby wykluczyć nowotwór endometrium.

#### Rak piersi

Ogólne dane sugerują zwiększone ryzyko zachorowania na raka sutka u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie także wyłącznie estrogenową HTZ, zależnie od czasu przyjmowania HTZ.

##### Złożona terapia estrogen-progestagen

Randomizowane badanie WHI kontrolowane placebo (ang. *Women's Health Initiative*) oraz badania epidemiologiczne są zgodne odnośnie zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ, które staje się oczywiste po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

##### Terapia wyłącznie estrogenową

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po usunięciu macicy stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne w większości odnotowały niewielki wzrost ryzyka raka piersi ocenionego jako znacznie niższe niż to dotyczące osób stosujących połączenie estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania, lecz wraca do wartości wyjściowych w ciągu kilku lat (maksymalnie pięciu) po zakończeniu leczenia. HTZ, zwłaszcza skojarzone leczenie estrogenowo-progestagenowe zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może negatywnie wpłynąć na wykrycie radiologiczne raka piersi.

#### Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe stosowanie wyłącznie estrogenowych produktów HTZ (co najmniej 5-10 lat) wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika (patrz punkt 4.8).

Niektóre badania, w tym badanie WHI, sugerują, że długotrwałe stosowanie skojarzonego leczenia HTZ może powodować podobne lub nieco mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8).

### **Zakrzepica żylna**

HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym czasie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznanymi stanami zwiększającymi krzepliwość krwi występuje podwyższone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) i HTZ może to ryzyko zwiększać. Dlatego HTZ jest przeciwwskazane u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ (żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych) obejmują stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważne zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), ciążę/półóg, toczeń rumieniowaty układowy (SLE -systemic lupus erythematosus) i raka. Nie ma zgody co do możliwej roli zylaków w ŻChZZ.

Jak u wszystkich pacjentów w okresie pooperacyjnym, należy rozważyć zastosowanie środków profilaktycznych, aby zapobiec ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym. Jeżeli po planowej operacji następuje długotrwałe unieruchomienie, na 4 do 6 tygodni wcześniej zalecane jest tymczasowe odstawienie HTZ. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać dopóki pacjentka nie będzie całkowicie uruchomiona.

U kobiet bez ŻChZZ w indywidualnym wywiadzie lekarskim, ale ze stwierdzoną zakrzepicą u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, badania przesiewowe mogą być zalecone po uwzględnieniu ich ograniczeń (tylko część stanów nadkrzepliwości można zidentyfikować przy pomocy badań przesiewowych).

HTZ jest przeciwwskazane, jeśli zidentyfikowany został defekt układu krzepnięcia powodujący występowanie zakrzepicy u członków rodziny lub jeśli wada jest "ciężka" (np. niedobory antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja wad).

Kobiety w czasie przewlekłego leczenia przeciwwakrzepowego wymagają starannego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Lek należy odstawić, jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia. Pacjentki powinny być poinformowane, aby skontaktować się z lekarzem natychmiast, gdy mają świadomość wystąpienia możliwych objawów zakrzepowo-zatorowych (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### **Choroba wieńcowa (CAP ang. Coronary artery disease)**

Brak jest dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań dokumentujących działanie ochronne przed zawałem serca u kobiet z lub bez choroby wieńcowej, które otrzymywały HTZ skojarzoną (estrogen-progestagen) lub opartą wyłącznie na estrogenach.

Skojarzona terapia estrogen-progestagen

Względne ryzyko choroby wieńcowej (CAD), podczas stosowania skojarzonej HTZ estrogen + progestagen jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko choroby wieńcowej (CAD) jest silnie uzależnione od wieku, liczba dodatkowych przypadków CAD w związku ze stosowaniem połączenia estrogen + progestagen, jest bardzo niska u zdrowych kobiet zbliżających się do okresu menopauzy, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Terapia tylko estrogenowa

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań nie potwierdziły zwiększonego ryzyka CAD u kobiet po histerektomii stosujących terapię wyłącznie estrogenową.

### **Udar niedokrwienny**

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen i terapia wyłącznie estrogenowa są związane z nie większym niż 1,5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem lub czasem, który upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że główne ryzyko udaru jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

### **Inne uwarunkowania**

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek powinny znajdować się pod ścisłą obserwacją.

Kobiety z wcześniejszą hipertriglicerydemią powinny być ściśle monitorowane podczas substytucji estrogenowej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ w czasie terapii estrogenowej odnotowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu prowadzące do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitego stężenia krążących hormonów tarczycy, mierzonych za pomocą jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (metoda kolumnowa lub radioimmunologiczna) lub stężenia T3 (metoda radioimmunologiczna). Zmniejsza się wychwyt T3 na żywicy, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 są niezmienione. Poziomy innych białek wiążących mogą być podwyższone w surowicy, np. globuliny wiążącej glikokortykosteroidy (CBG) czy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia krążących glikokortykosteroidów i steroidów płciowych we krwi. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Stężenia innych białek osocza mogą być zwiększone (substrat angiotensynogenu/reniny, alfa-1antytrypsyna, ceruloplazmina).

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody zwiększonego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających terapię HTZ ciągłą złożoną lub wyłącznie estrogenową po 65 roku życia.

**Tabletki Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz zawierają laktozę.** Pacjenci z rzadkimi problemami dziedzicznymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

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

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku jednoczesnego stosowania substancji indukujących enzymy metabolizujące leki, szczególnie enzymy cytochromu P450, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, choć uważane za silne inhibitory, stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Klinicznie zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do pogorszenia ich działania i zmian w profilu krwawień z macicy.

Leki hamujące działanie enzymów mikrosomalnych wątroby metabolizujących leki, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenia substancji czynnych produktu Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz w osoczu.

Jednoczesne zastosowanie cyklosporyny i produktu Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz może zwiększyć poziom cyklosporyny, kreatyniny i aminotransferaz w osoczu, z powodu zmniejszonego metabolizmu cyklosporyny w wątrobie.

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

#### **Ciąża**

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz nie jest wskazana w czasie ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz leczenie należy natychmiast przerwać.

Dane dotyczące ograniczonej liczby eksponowanych kobiet w ciąży wskazują na niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. W dawkach większych niż zwykle stosowane w antykoncepcji i produktach HTZ, obserwowano maskulinizację płodów żeńskich. Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących istotnego i niezamierzonego narażenia płodu na działanie połączenia estrogenów i progestagenów nie wskazują na ich działanie teratogenne lub fetotoksyczne.

#### Karmienie piersią

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz nie jest wskazana w czasie karmienia piersią.

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

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Doświadczenie kliniczne

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych produktu Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz były, u około 10% do 20% pacjentek, krwawienie z pochwy i ból/tkliwość piersi. Krwawienie z pochwy zwykle występowało w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Ból piersi zwykle zniknął po kilku miesiącach leczenia. W poniższej tabeli są przedstawione wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w randomizowanych badaniach klinicznych, które z większą częstością występowały u pacjentów leczonych Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz w porównaniu do placebo i które w całościowej ocenie są prawdopodobnie związane z leczeniem.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>     | <b>Bardzo często<br/>≥1/10</b> | <b>Często<br/>≥1/100 do<br/>&lt;1/10</b>                                                                | <b>Niezbyt często<br/>≥1/1000 do<br/>&lt;1/100</b>                | <b>Rzadko<br/>≥1/10 000 do<br/>&lt;1/1000</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |                                | Kandydoza narządów płciowych lub zapalenie pochwy, patrz także "Zaburzenia układu rozrodczego i piersi" |                                                                   |                                               |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                |                                                                                                         | Nadwrażliwość, patrz także "Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej" |                                               |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                | Zatrzymanie płynów, patrz także "Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania"                           |                                                                   |                                               |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                | Depresja lub nasilenie depresji                                                                         | Nerwowość                                                         |                                               |

|                                                          |                                                       |                                                                                                |                                                                                               |                                                      |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                       |                                                       | Ból głowy, migrena lub nasilenie migreny                                                       |                                                                                               |                                                      |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |                                                       |                                                                                                | Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych                                                      | Zakrzepica zatorowa żył głębokich, zatorowość płucna |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                                       | Nudności                                                                                       | Ból brzucha, wzdęcia brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej<br>Wzdęcia lub uczucie pełności |                                                      |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                       |                                                                                                | Łysienie, hirsutyzm lub trądzik<br>Świąd lub pokrzywka                                        |                                                      |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                       | Ból pleców                                                                                     | Kurcze nóg                                                                                    |                                                      |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Ból piersi lub tkliwość piersi<br>Krwawienie z pochwy | Obrzęk lub powiększenie piersi;<br>Powiększenie lub nawrót włókniaków macicy, włókniaki macicy |                                                                                               |                                                      |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                       | Obrzęki obwodowe                                                                               | Nieskuteczność leku                                                                           |                                                      |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                                                       | Zwiększenie masy ciała                                                                         |                                                                                               |                                                      |

### **Ryzyko raka piersi**

- nie więcej niż 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka piersi jest zgłaszane u kobiet stosujących terapię skojarzoną estrogen-progestagen przez ponad 5 lat.
- każdy wzrost ryzyka u kobiet stosujących terapię wyłącznie estrogenową jest znacznie niższy niż u stosujących skojarzenie estrogen-progestagen.
- poziom ryzyka zależy od czasu leczenia (patrz punkt 4.4).
- poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanym badania klinicznego kontrolowanego placebo (badanie WEH) i największych badań epidemiologicznych (MWS).

### **Badanie „Milion Kobiet” – Szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania**

|                     |                                                                                             |                               |                                                                                        |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakres wieku (lata) | Dodatkowe przypadki w przeliczeniu na 1000 kobiet nigdy niestosujących HTZ w okresie 5 lat* | Współczynnik ryzyka & 95% CI# | Dodatkowe przypadki w przeliczeniu na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI) |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|-----------|
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| <b>Połączenie estrogen-progestagen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |     |           |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7)   |
| # Wskaźnik całościowego ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie wzrastać wraz z wydłużeniem czasu stosowania.<br>UWAGA: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi również zmienia się proporcjonalnie.<br>* Zaczepnięto z podstawowych wskaźników częstości występowania w krajach rozwiniętych |      |     |           |

### **Amerykańskie badania WHI - dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania**

| Zakres wieku (lata)                        | Występowanie w przeliczeniu na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka & 95% CI | Dodatkowe przypadki w przeliczeniu na 1000 stosujących HTZ przez 5 lat (95% CI) |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CEE tylko estrogen</b>                  |                                                                           |                              |                                                                                 |
| 50-79                                      | 21                                                                        | 0,8 (0,7 – 1,0)              | -4 (-6 - 0)*                                                                    |
| <b>CEE+MPA estrogen &amp; progestagen‡</b> |                                                                           |                              |                                                                                 |
| 50-79                                      | 17                                                                        | 1,2 (1,0 – 1,5)              | +4 0 - 9)                                                                       |

‡ gdy analizę ograniczono do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie obserwowano wzrostu ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u niestosujących HTZ.

\* Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, które nie wskazują na wzrost ryzyka raka piersi

### **Ryzyko raka endometrium**

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

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 na 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ. U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa ryzyko raka trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu stosowania estrogenów i ich dawki, wzrost ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 5 do 55 dodatkowych rozpoznanych przypadków na 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do terapii wyłącznie estrogenowej na co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec temu podwyższonemu ryzyku. W badaniu „Million Women” stosowanie przez pięć lat skojarzonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Rak jajnika**

Długotrwałe stosowanie wyłącznie estrogenów i skojarzonej estrogen-progestagen HTZ wiąże się z nieco zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W badaniu „Million Women” w ciągu 5 lat stosowania HTZ wystąpił 1 dodatkowy przypadek na 2500 stosujących.

### **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym zwiększeniem ryzyka względnego wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HT (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

| Zakres wieku (lata)                 | Zapadalność w przeliczeniu na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 stosujących HTZ |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Doustnie wyłącznie estrogen*</b> |                                                                          |                              |                                             |
| 50-59                               | 7                                                                        | 1,2 (0,6 – 2,4)              | 1 (-3 - 10)                                 |



| <b>Doustnie połączenie estrogen-progestagen</b> |   |                 |            |
|-------------------------------------------------|---|-----------------|------------|
| 50-59                                           | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 - 13) |

\* Badanie u kobiet z usuniętą macicą.

### **Ryzyko choroby wieńcowej**

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogen-progestagen HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

### **Ryzyko udaru niedokrwiennego**

Stosowanie terapii wyłącznie estrogenowej oraz skojarzonej estrogen-progestagen wiąże się z podwyższeniem ryzyka względnego udaru niedokrwiennego do 1,5 raza. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest podwyższone w czasie stosowania HTZ.

To ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania leczenia, ale ponieważ wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się z wiekiem, patrz punkt 4.4.

### **Złożone badanie WHI - dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego\* w czasie 5 lat stosowania**

| Zakres wieku (lata) | Zapadalność w przeliczeniu na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 stosujących HTZ ponad 5 lat |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 50-59               | 8                                                                        | 1,3 (1,1 - 1,6)              | 3 (1 - 5)                                               |

\* Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego i krwotocznego.

### **Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu**

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych produktu Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz, poniżej przedstawiono te, które zostały spontanicznie zgłoszone i w ogólnym rozrachunku mogą być związane z leczeniem produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz. Częstość występowania tych spontanicznych reakcji niepożądanych jest bardzo rzadka (<1/10 000 pacjento-lat). Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują tendencję do zaniżenia zgłaszania działań niepożądanych, zwłaszcza w odniesieniu do zdarzeń błahych i znanych. Prezentowane częstości powinny być interpretowane w tym świetle:

- Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy): rak endometrium
- Zaburzenia układu immunologicznego: Nadwrażliwość
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność, niepokój, zmniejszone libido, zwiększone libido
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia
- Zaburzenia naczyniowe: nasilone nadciśnienie
- Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, wymioty
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, pogorszenie kamicy, nawrót kamicy żółciowej
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, wysypka, obrzęk naczynioruchowy
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu i pochwy
- Badania: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z leczeniem estrogenem/progestagenem:

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa.
- Prawdopodobne otępienie (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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może objawiać się nudnościami i wymiotami. Leczenie powinno być objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Połączenia progestagenów z estrogenami, dawki stałe; kod ATC: G03FA01

##### Mechanizm działania

Estradiol: substancja czynna, syntetyczny 17-P estradiol, pod względem chemicznym i biologicznym jest identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on niedobór produkcji estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej po menopauzie lub wycięciu jajników.

Octan noretysteronu: Ponieważ estrogeny pobudzają wzrost endometrium, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji endometrium i raka. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza indukowane estrogenami ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

W badaniach klinicznych z produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz dodanie składnika octanu noretysteronu zwiększyło efekt łagodzenia objawów naczynioruchowych 17  $\beta$ -estradiolu.

Złagodzenie objawów menopauzy jest osiąganę w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

##### Działania farmakodynamiczne

Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz jest złożoną HTZ do stosowania ciągłego, w celu uniknięcia regularnych krwawień z odstawienia związanych z HTZ stosowaną cyklicznie lub sekwencyjnie. Brak miesiączki (brak krwawienia lub plamienia) obserwowano u 90% kobiet w okresie 9-12 miesięcy leczenia. Krwawienie i (lub) plamienia pojawiły się u 27% kobiet w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz w 10% w ciągu 10-12 miesięcy leczenia.

Niedobór estrogenów w menopauzie wiąże się ze wzrostem obrotu metabolicznego kości i zmniejszeniem masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od dawki. Wydaje się, że ochrona jest skuteczna tak długo, jak długo jest kontynuowane leczenie. Po odstawieniu HTZ utrata masy kostnej jest na poziomie podobnym do tego, jaki występuje u nieleczonych kobiet.

Dane z badania WHI oraz badania poddane meta-analizie pokazują że obecne wykorzystanie HTZ, w monoterapii lub w połączeniu z progestagenem - podawanej głównie zdrowym kobietom - obniża ryzyko złamań osteoporotycznych stawów biodrowych, kręgow i innych. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet o niskiej gęstości kości i(lub) zdiagnozowaną osteoporozą, lecz dowody na to są ograniczone.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz na gęstość mineralną kości badano w dwóch 2-

letnich, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem kobiet po menopauzie (n=327 w jednym badaniu, w tym 47 leczonych produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz i 48 produktem Kliogest (2 mg estradiolu i 1 mg octanu noretysteronu); i n=135 w innym badaniu, w tym 46 leczonych produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz). Wszystkie kobiety otrzymywały suplementację wapnia w zakresie od 500 do 1000 mg dziennie. Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz znacząco zapobiegała utracie masy kostnej w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze, dystalnym odcinku kości promieniowej i całym ciele w porównaniu z kobietami otrzymującymi suplementację wapnia leczonymi placebo.

U kobiet we wczesnym okresie po menopauzie (1 do 5 lat od ostatniej miesiączki), procentowa zmiana (w porównaniu do wartości początkowej) gęstości mineralnej kości w kręgosłupie lędźwiowym, szyjce kości udowej i krętarzu u pacjentek, które ukończyły 2-letnie leczenie Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz, wynosiła 4,8±0,6%, 1,6 ±0,7% oraz 4,3±0,7% (średnia + SEM), odpowiednio, podczas gdy w skojarzeniu wyższych dawek zawierających 2 mg E2 i 1 mg NETA (Kliogest) wyniosła odpowiednio 5,4±0,7%, 2,9±0,8% oraz 5,0±0,9%. Procent kobiet, które utrzymały lub zwiększyły gęstość mineralną kości podczas leczenia produktami Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz i i Kliogest wyniósł odpowiednio 87% i 97% po 2 latach leczenia. W badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie o średniej wieku 58 lat, leczenie produktem Estradiol+Norethisterone acetate Sandoz przez 2 lata zwiększyło gęstość mineralną kości w kręgosłupie lędźwiowym o 5,9±0,9%, w biodrze o 4,2±1,0%, w dystalnym odcinku kości promieniowej o 2,1 ±0,6%, a w całym ciele o 3,7±0,6%.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym zmikronizowanej postaci 17-P estradiolu, następuje jego szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Ulega on intensywnemu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie i innych narządach wewnętrznych związanych z przewodem pokarmowym i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 35 pg/ml (zakres 21-52 pg/ml) w ciągu 5-8 godzin. Okres półtrwania 17-P estradiolu wynosi około 12-14 godzin. Jest obecny w krążeniu w postaci związanej z SHBG (37%) i z albuminami (61%), podczas gdy tylko w około 1-2% występuje w postaci niezwiązanej. Metabolizm 17-P estradiolu zachodzi głównie w wątrobie i jelicie, lecz również w narządach docelowych i obejmuje tworzenie metabolitów o mniejszej aktywności lub nieaktywnych, w tym estron, katecholestrogeny oraz kilka siarczanów i glukuronianów. Estrogeny są wydalane z żółcią gdzie są hydrolizowane i ponownie wchłaniane (krążenie wątrobowo -jelitowe) oraz głównie z moczem w postaci biologicznie nieaktywnej.

Po podaniu doustnym octan noretysteronu jest szybko wchłaniany i przekształcany do noretysteronu (NET). Ulega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie i innych narządach wewnętrznych związanych z przewodem pokarmowym i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 3,9 ng/ml (zakres 1,4-6,8 ng/ml) w czasie 0,5-1,5 godzin. Końcowy okres półtrwania NET wynosi około 8-11 godzin. NET wiąże się z SHBG (36 %) i z albuminami (61%). Najważniejszymi metabolitami są izomery 5a-dihydro-NET oraz tetrahydro-NET, które są głównie wydalane z moczem w postaci sprzężonej z siarczanami lub glukuronianami.

Farmakokinetyka u osób starszych nie została zbadana.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest niska. Z powodu wyraźnych różnic pomiędzy gatunkami zwierząt oraz pomiędzy zwierzętami i ludźmi, rezultaty przedkliniczne posiadają ograniczoną wartość prognostyczną w zakresie stosowania estrogenów u ludzi.

U zwierząt eksperymentalnych estradiol i walerianian estradiolu wykazały działanie embrioletalne już w relatywnie niskich dawkach; obserwowano zniekształcenia układu moczowo-płciowego oraz feminizację męskich płodów.

Noretysteron, jak inne progestageny, powodował wirylizację płodów męskich szczurów i małp. Po wysokich dawkach noretysteronu obserwowano działanie embrioletalne.

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza tym omawianym w innych punktach Charakterystyki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Kopowidon  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Talk  
Olej bawełniany uwodorniony  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Tabletki powlekane są pakowane w transparentne blistry PVC/Aluminium.

#### Wielkości opakowań:

28 tabletek powlekanych  
3 x 28 tabletek powlekanych  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

20976

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.2013 r.

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

25.03.2015