

**Bijuva**, 1 mg + 100 mg, estradiol + progesteron; **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**: kapsułki miękkie; **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**: Każda kapsułka miękka zawiera: 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 100 mg progesteronu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 0,042 mg czerwieni Allura (E 129). **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**: Ciągła skojarzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w objawach niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą i po upływie przynajmniej 12 miesięcy od wystąpienia ostatniego krwawienia miesięczkowego. Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**: Dawkowanie: Bijuva to skojarzona HTZ. Kapsułki należy przyjmować codziennie bez przerw. **Należy przyjmować jedną kapsułkę codziennie wieczorem, z posiłkiem**. W przypadku rozpoczynania i kontynuowania leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres. Ciągłe leczenie skojarzone można rozpocząć od produktu leczniczego Bijuva w zależności od czasu, jaki upłynął od menopauzy, oraz nasilenia objawów. Kobiety, u których występuje naturalna menopauza, powinny rozpocząć leczenie produktem leczniczym Bijuva po 12 miesiącach od wystąpienia ostatniego naturalnego krwawienia miesięczkowego. W przypadku menopauzy wywoływanej chirurgicznie, leczenie można rozpocząć natychmiast. Pacjentki zmieniające leczenie z terapii ciągłej sekwencyjnej lub terapii cyklicznej powinny zakończyć cykl 28-dniowy, a następnie rozpocząć stosowanie produktu Bijuva. Pacjentki zmieniające leczenie z innego produktu złożonego przyjmowanego w sposób ciągły mogą rozpocząć leczenie w dowolnym momencie. Pominięcie dawki: W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, leczenie należy kontynuować stosując kolejną kapsułkę bez przyjmowania pominiętej kapsułki. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia. Dzieci i młodzież: Produkt leczniczy Bijuva nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Sposób podawania: Doustnie. **PRZECIWWSKAZANIA**: Rozpoznany, przebyty lub podejrzewany rak piersi; Rozpoznane lub podejrzewane nowotwory złośliwe estrogenozależne (np. rak endometrium); Nierozpoznane krwawienie z dróg rodnych; Nieleczona hiperplazja endometrium; Choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub występująca obecnie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); Rozpoznane zaburzenia związane z trombofilią (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny; Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego); Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, jeśli wyniki testów czynnościowych wątroby nie wróciły do wartości prawidłowych; Porfiria; Rozpoznana nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA**: W przypadku leczenia objawów menopauzy, HTZ należy rozpoczynać jedynie, gdy mają one negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ można kontynuować, dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem. Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na mniejsze ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być korzystniejszy niż u kobiet starszych. Badanie lekarskie/obserwacja Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego). Badanie przedmiotowe (w tym badanie narządów miednicy i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie okresowych badań kontrolnych, których rodzaj i częstość należy dostosować do potrzeb każdej pacjentki. Pacjentki powinny być poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi wymagają zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce (patrz niżej „Rak piersi”). Należy przeprowadzać badania, w tym mammografię, zgodnie z obecnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem sytuacji klinicznej każdej pacjentki. Stany wymagające obserwacji: Pacjentka powinna być obserwowana szczególnie starannie, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) ulegał pogorszeniu w okresie ciąży albo stosowanej wcześniej terapii hormonalnej. Należy pamiętać, że produkt leczniczy Bijuva może spowodować ponowne pojawienie się lub pogorszenie tych stanów, do których w szczególności należą: - mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza; czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej); czynniki ryzyka rozwoju nowotworów

estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa; nadciśnienie tętnicze; choroby wątroby (np. gruczolak wątrobowokomórkowy); cukrzyca z obecnością powikłań naczyniowych lub bez powikłań naczyniowych; kamica żółciowa; migrena lub (silne) bóle głowy; toczeń rumieniowaty układowy; rozrost endometrium w wywiadzie (patrz niżej); padaczka; astma oskrzelowa; otoskleroza. Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia: Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia: żółtaczki lub pogorszenia czynności wątroby; znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi; pojawienia się bólów głowy o typie migrenowym; ciąży. Hiperplazja i rak endometrium: U kobiet z zachowaną macicą długotrwałe przyjmowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka błony śluzowej macicy (endometrium). Obserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących tylko estrogeny jest od 2 do 12 razy większe niż u kobiet niestosujących HTZ, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenu. Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat. Dodanie progestagenu cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu, w cyklu 28-dniowym, lub ciągle stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej u kobiet, u których nie przeprowadzono histerektomii, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem HTZ obejmującej wyłączenie estrogeny. W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia. Jeśli krwawienia lub plamienia pojawią się w późniejszym okresie lub utrzymują się mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę, obejmującą np. biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium. Rak piersi: Dostępne dane naukowe wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, w zależności od czasu trwania HTZ. Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ; ryzyko to staje się widoczne po około 3 (1–4) latach. Terapia estrogenowa: W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po histerektomii, stosujących estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano głównie niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi, które jest niższe niż u kobiet stosujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe. 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 w postaci złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych, prowadzi do zwiększenia gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną. Rak jajnika: Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Dane epidemiologiczne pochodzące z dużej metaanalizy sugerują nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet stosujących estrogenową HTZ lub złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, które ujawnia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z czasem po zaprzestaniu leczenia. Niektóre inne badania, w tym badanie WHI, sugerują, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: HTZ jest związana z 1,3–3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później. U pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone, a HTZ dodatkowo zwiększa to ryzyko. Stosowanie HTZ u tych pacjentek jest zatem przeciwwskazane. Do najczęściej uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, poważny zabieg chirurgiczny, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża/położ, toczeń rumieniowaty układowy (TRU) oraz nowotwór złośliwy. Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żylaków w rozwoju ŻChZZ. Podobnie jak u wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie ŻChZZ. W przypadku dłuższego unieruchomienia przewidywanego po planowanej operacji zaleca się czasowe przerwanie HTZ 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznowiać leczenia do momentu odzyskania pełnej sprawności ruchowej przez pacjentkę. Kobiety, które dotychczas same nie chorowały na ŻChZZ, lecz choroba ta wystąpiła u ich krewnych 1. stopnia w młodym wieku, można zaproponować badania przesiewowe po dokładnym rozważeniu ich ograniczeń (w

badaniach przesiewowych rozpoznawana jest tylko część zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe zostaną stwierdzone na podstawie obciążeń rodzinnych lub zaburzenie określane jest jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C, lub kombinacja tych zaburzeń). Kobiety leczone przewlekłe lekami przeciwzakrzepowymi wymagają dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ. Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, produkt należy odstawić. Pacjentki należy poinstruować, by w razie wystąpienia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności) natychmiast skontaktowały się z lekarzem.

Choroba wieńcowa (ChW): Randomizowane kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły, że stosowanie estrogenowoprogestagenowej lub estrogenowej HTZ u kobiet z chorobą wieńcową lub kobiet, u których ona nie występuje, chroni przed zawałem mięśnia sercowego. Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa: Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej HTZ estrogenowoprogestagenowej jest nieznacznie podwyższone. Ponieważ wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej spowodowanej stosowaniem estrogenowoprogestagenowej HTZ u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo mała, ale będzie się zwiększać wraz z wiekiem. Terapia estrogenowa: Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii, stosujących estrogenową HTZ. Niedokrwienny udar mózgu: Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej wiąże się z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się w zależności od wieku ani czasu od menopauzy. Wyjściowe ryzyko udaru jest jednak w znacznym stopniu uzależnione od wieku, zatem całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem. Inne stany: Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów i dlatego należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek. Kobiety z występującą wcześniej hipertriglicydemią powinny być uważnie obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia triglicydów w osoczu prowadziło do zapalenia trzustki po zastosowaniu terapii estrogenami. Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego. Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości tyroksyny w krwiobiegu, które można stwierdzić za pomocą pomiaru stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (za pomocą metody kolumnowej lub radioimmunologicznej) i stężenia T3 (za pomocą metody radioimmunologicznej). Dochodzi do zmniejszenia wychwyty T3, co odzwierciedla wzrost stężenia TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają bez zmian. Może nastąpić zwiększenie stężenia innych białek wiążących osocza, np. globuliny wiążącej kortyzol (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc, odpowiednio, do zwiększonego stężenia kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają bez zmian. Może dojść do zwiększenia stężenia innych białek osocza (angiotensynogenu, substratu reniny, alfa-I-antytrypsyny, ceruloplazminy). Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat. Zwiększenie aktywności ALAT: Podczas badań klinicznych u pacjentów z zakażeniem WZW C, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), przekraczające ponad 5 razy górną granicę normy (GGN), występowało znamiennie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności ALAT obserwowano u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. Kobiety stosujące produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, miały podobny wskaźnik wzrostu aktywności ALAT jak kobiety nieprzyjmujące estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania ze schematem skojarzonym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, a także ze schematem glekaprewir/pibrentaswir.

**DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** a. Podsumowanie profilu

bezpieczeństwa: Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bijuva w badaniach klinicznych należały: tkliwość piersi (10,4%), ból głowy (3,4%), nudności (2,2%), ból miednicy (3,1%), krwawienie z dróg rodnych (3,4%) i upławy (3,4%). Częstość występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych występujących u  $\geq 3\%$  pacjentów w grupie otrzymującej 1 mg E2/100 mg P i częściej niż w grupie otrzymującej placebo (Badanie TXC12-05). 1 mg E2 / 100 mg P. (N=415) / Placebo (N=151): Tkliwość piersi / 43 (10,4) / 1 (0,7); Ból głowy / 14 (3,4) / 1 (0,7); Nudności / 9 (2,2) / 1 (0,7); Ból miednicy / 13 (3,1) / 0 (0); Krwawienie z dróg rodnych 14 (3,4) / 0 (0); Upławy 14 (3,4) / 1 (0,7). Źródło: TXC12-05 CSR, Tabela 43, Skróty: E2 – 17 $\beta$ -estradiol; P – progesteron; b. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych: Dane z badań klinicznych: Bezpieczeństwo stosowania estradiolu i progesteronu oceniano w trwającym 1 rok badaniu fazy III z udziałem 1835 kobiet po menopauzie (1684 kobiet leczono estradiolem i progesteronem w kapsułkach przyjmowanych raz na dobę, a 151 kobiet otrzymywało placebo. Większość kobiet (ok. 70%) w grupach otrzymujących leczenie aktywne stosowało produkt przez  $\geq 326$  dni. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz sklasyfikowane według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją; bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* niedokrwistość (niezbyt często); *Zaburzenia ucha i błędnika:* zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (niezbyt często); *Zaburzenia endokrynologiczne:* hirsutyzm (niezbyt często); *Zaburzenia oka:* zaburzenia widzenia (niezbyt często); *Zaburzenia żołądka i jelit:* wzdęcia, ból brzucha, nudności (często); uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, tkliwość brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, hiperfagia, suchość w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, wymioty, zaburzenia smaku, wzdęcia, ostre zapalenie trzustki (niezbyt często); *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* zmęczenie (często); dreszcze (niezbyt często); *Zaburzenia układu immunologicznego:* nadwrażliwość (niezbyt często); *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie żołądka i jelit, czyrak, zakażenie pochwy, drożdżycza pochwy i sromu, zakażenia grzybicze pochwy i sromu, ostre zapalenie ucha środkowego (niezbyt często); *Badania diagnostyczne:* zwiększenie masy ciała (często); zmniejszenie masy ciała, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia białka S, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, nieprawidłowe ciśnienie krwi, zwiększenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (niezbyt często); *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* zatrzymanie płynów, hiperlipidemia, hiperfagia, hiperurykemia (niezbyt często); *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* ból pleców (często); ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, ból stawów, kurcze mięśni (niezbyt często); *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):* rak piersi, torbiel przydatków macicy (niezbyt często); *Zaburzenia układu nerwowego:* zawroty głowy, ból głowy (często); zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena z aurą, parestezje, halucynacje węchowe, senność (niezbyt często); *Zaburzenia psychiczne:* zaburzenia snu, nietypowe sny, pobudzenie, lęk, stany depresyjne, bezsenność, drażliwość, zmiany nastroju, zwiększone libido (niezbyt często); *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* tkliwość piersi (bardzo często); ból piersi, ból miednicy, ból/skurcz macicy, upławy, krwawienie z dróg rodnych (często); zaburzenia piersi (zwapnienie, wydzielina, uczucie dyskomfortu, powiększenie piersi, obrzęk, dysplazja sutka, ból sutka, łagodny nowotwór piersi, zaburzenia macicy/szyjki macicy (dysplazja, polip, torbiel, krwawienie z macicy, mięśniak gładki, polip macicy, krwawienie), przerost endometrium, nieprawidłowy wynik biopsji, uderzenia gorąca, krwotok maciczny, krwawienie pomenopauzalne, świąd sromu i pochwy (niezbyt często); *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* trądzik, nadmierne wypadanie włosów (niezbyt często); suchość skóry, świąd, wysypka, teleangiektazja (niezbyt często); *Zaburzenia naczyniowe:* nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych. Ryzyko raka piersi: U kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat odnotowano maksymalnie 2-krotnie większe ryzyko rozpoznania raka piersi. Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących terapię estrogenową jest mniejsze niż u osób stosujących produkty złożone zawierające estrogen i progestagen. Poziom ryzyka zależy od czasu trwania leczenia. Poniżej przedstawiono ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i

największej metaanalizy prospektywnych badań. Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych. Oszacowane dodatkowe ryzyko zachorowania na raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>). Wiek na początku HTZ (lata) / Zapadalność na 1000 osób, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>). (50–54 lata) / Współczynnik ryzyka / Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat: HTZ estrogenowa: 50 / 9-13,3 / 1,2 / 2,7 // Skojarzenie estrogen-progestagen: 50-65 / 9-13,3 / 1,6 / 8. Uwaga: ponieważ zapadalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać. Oszacowane dodatkowe ryzyko zachorowania na raka piersi po 10 latach leczenia 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 okresie 10 lat (50–59 lat) Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>). / Współczynnik ryzyka / Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach: HTZ estrogenowa: 50 / 26,6 / 1,3 / 7,1 // Skojarzenie estrogen-progestagen: 50 / 26,6 / 1,8 / 20,8. Uwaga: ponieważ zapadalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać. Jeżeli analiza była ograniczona do kobiet, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, nie było widocznego wzrostu ryzyka podczas pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach leczenia ryzyko było większe niż u kobiet nieleczonych. Rak endometrium: Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą: Ryzyko wystąpienia raka endometrium wynosi około 5 na 1000 kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ. Nie zaleca się stosowania HTZ estrogenowej u kobiet z zachowaną macicą ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium. W zależności od czasu stosowania terapii estrogenowej i dawek estrogenów wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wahał się od 5 do 55 dodatkowych przypadków rozpoznawanych na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat. Włączenie progestagenu do terapii estrogenowej przez przynajmniej 12 dni cyklu może zapobiec wzrostowi ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez pięć lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie powodowało zwiększenia ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (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. Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat, wynik ten daje około 1 dodatkowy przypadek na 2000 kobiet. Wśród kobiet w wieku 50–54 lat, które nie stosują HTZ, w okresie 5 lat rak jajnika zostanie rozpoznany u około 2 na 2000 kobiet. Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej: HTZ jest związana z 1,3–3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później. Poniżej przedstawiono wyniki badania WHI: Badanie WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w ciągu 5 lat stosowania: Przedział wieku (lata) / Zapadalność na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat / Współczynnik ryzyka i 95% CI / Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ: Terapia samymi estrogenami, podanie doustne (Badanie z udziałem kobiet bez macicy). 50-59 / 7 / 1,2 (0,6-2,4) / 1 (-3-10) // Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa, podanie doustne: 50-59 / 4 / 2,3 (1,2-4,3) / 5 (1-13). Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej: Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie większe u kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących HTZ w postaci złożonych produktów estrogenowo-progestagenowych. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu. Stosowanie terapii preparatami zawierającymi wyłącznie estrogen oraz preparatami złożonymi zawierającymi estrogen i progestagen powoduje maksymalnie 1,5-krotny wzrost względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie zwiększa się podczas stosowania HTZ. Ryzyko względne nie zależy od wieku ani czasu trwania leczenia, ale ponieważ wyjściowe ryzyko jest silnie zależne od wieku, całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastać wraz z wiekiem. Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwinnego (Udarów nie różnicowano na niedokrwienne i krwotoczne) w ciągu 5 lat stosowania: Przedział wieku (lata) – 50-59 / Zapadalność na 1000 kobiet w grupie placebo w ciągu 5 lat – 8 / Współczynnik ryzyka i 95% CI – 1,3 (1,1–1,6) / Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ – 3 (1-5). Inne działania

niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem estrogenów i progestagenów: choroba pęcherzyka żółciowego; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa; prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat. 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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64, Irlandia; **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 26471, wydane przez Prezesa URPL, WMiPB; **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: **03.2022**