

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bijuva, 1 mg + 100 mg, kapsułki miękkie

### 2. 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).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Owalna, nieprzezroczysta, jasnoróżowa po jednej stronie i ciemnoróżowa po drugiej stronie, z nadrukiem "1C1" wykonanym białym tuszem.

Wielkość owalu: ok. 5,2–6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 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.

#### 4.2 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 (patrz także punkt 4.4).

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

### **4.3 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, patrz punkt 4.4);
- 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.

### **4.4 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;
- otosklerozę.

#### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregośkolwiek przeciwwskazania lub w przypadku wystąpienia:

- żółtaczkę 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 estrogeny (patrz punkt 4.8). 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 ciągłe 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 (patrz punkt 4.8).

## 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 (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 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 (patrz punkt 4.8).

## Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- HTZ jest związana z 1,3–3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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 (patrz punkt 4.3).

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 zgody co do ewentualnej roli żyłaków 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 wznawiać 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 określone 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 estrogenowo-progestagenowej 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 estrogenowo-progestagenowej jest nieznacznie podwyższone. Ponieważ wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej spowodowanej stosowaniem estrogenowo-progestagenowej 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 (patrz punkt 4.8).

### 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 triglicerydów 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 wychwytu 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 AIAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów z zakażeniem WZW C, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), przekraczające ponad 5 razy górną granicę normy (GGN), występowało znamienne częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AIAT 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 AIAT 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. Patrz punkt 4.5.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Bijuva z innymi produktami leczniczymi.

Interakcje międzylekowe estradiolu i progesteronu zostały szczegółowo zbadane i dobrze poznane. Zarówno estrogeny, jak i progesteron, są metabolizowane przez cytochrom P450.

### **Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Bijuva**

Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec nasileniu pod wpływem jednoczesnego stosowania substancji nasilających aktywność enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P-450, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz i gryzeofulwina. Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenów i progestagenów.

Natomiast rytonawir i nelfinawir, choć znane jako silne inhibitory, wykazują działanie pobudzające, gdy są stosowane jednocześnie z hormonami steroidowymi.

Z klinicznego punktu widzenia zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do osłabienia działania tych hormonów i zmian charakteru krwawień z dróg rodnych.

Ketokonazol i inne inhibitory CYP450-3A4 mogą zwiększać biodostępność progesteronu. Takie interakcje mogą zwiększać częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem progesteronu, takich jak nudności, tkliwość piersi, bóle głowy.

- Wpływ produktu Bijuva na inne produkty lecznicze

Wykazano, że jednoczesne stosowanie hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających estrogeny prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu na skutek indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszać kontrolę napadów drgawkowych. Mimo że nie badano potencjalnych interakcji pomiędzy hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, należy brać pod uwagę wystąpienie podobnych interakcji, prowadzących do zmniejszenia kontroli napadów drgawkowych u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Progesteron może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu.

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego HCV ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem i bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności ALAT przekraczające 5-krotnie górną granicę normy (GGN) było istotnie częstsze u kobiet stosujących produkty lecznicze 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 nieotrzymujące 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 z glekapwirem/pibrentaswirem (patrz punkt 4.4).

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

### Ciąża

Produkt Bijuva nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia produktem leczniczym Bijuva pacjentka zajdzie w ciążę, natychmiast należy przerwać jego stosowanie.

Większość dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazało działania teratogenego lub fetotoksycznego produktów złożonych zawierających estrogeny i progestageny, w przypadkach niezamierzonego przyjmowania produktu we wczesnej ciąży.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania estradiolu/progesteronu u kobiet w ciąży.

### Karmienie piersią

Produkt Bijuva nie jest wskazany do stosowania w okresie laktacji.

### Płodność

Produkt Bijuva nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym.

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

Produkt Bijuva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 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. Tabelaryczne 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.

**W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Bijuva w dawce 1 mg/100 mg.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100, < 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	



<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często ≥ 1/10</b>	<b>Często ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Rzadko ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia endokrynologiczne			hirsutyzm	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia żołądka i jelit		wzdęcia, ból brzucha, nudności	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	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	dreszcze	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie żołądka i jelit, czyrak, zakażenie pochwy, drożdżycza pochwy i sromu, zakażenia grzybicze pochwy i sromu, ostre zapalenie ucha środkowego	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia białka S, nieprawidłowe	

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często ≥ 1/10</b>	<b>Często ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Rzadko ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>
			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	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zatrzymanie płynów, hiperlipidemia, hiperfagia, hiperurykemia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, ból stawów, kurcze mięśni	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			rak piersi, torbiel przydatków macicy	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena z aurą, parestezje, halucynacje węchowe, senność	

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często ≥ 1/10</b>	<b>Często ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Rzadko ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>
Zaburzenia psychiczne			zaburzenia snu, nietypowe sny, pobudzenie, lęk, stany depresyjne, bezsenność, drażliwość, zmiany nastroju, zwiększone libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi	ból piersi, ból miednicy, ból/skurcz macicy, upławy, krwawienie z dróg rodnych	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	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, nadmierne wypadanie włosów	suchość skóry, świąd, wysypka, teleangiektazja	
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 (patrz punkt 4.4).
- 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* <sup>1</sup> <b>(50–54 lata)*</b>	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez 5 lat
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	9–13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
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.			

<sup>1</sup> Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

#### **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) *	<i>Współczynnik ryzyka</i>	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
<b>HTZ estrogenowa</b>			

50	26,6	1,3	7,1
		<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>	
50	26,6	1,8	20,8

<sup>1</sup> Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Uwaga: ponieważ zapadalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

### **Badanie WHI (USA) – dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia**

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 w ciągu 5 lat (95% CI)
<b>CEE – terapia samym estrogenem</b>			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* <sup>2</sup>
<b>CEE+MPA estrogen i progestagen‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

<sup>2</sup> Badanie WHI z udziałem kobiet bez macicy, które nie wykazało wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi.

‡ 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 (patrz punkt 4.4). 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 (patrz punkt 4.4).

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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3–3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później (patrz punkt 4.4). 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
<b>Terapia samymi estrogenami, podanie doustne<sup>*3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa, podanie doustne</b>			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

<sup>3</sup> Badanie z udziałem kobiet bez macicy.

#### **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 (patrz punkt 4.4).

#### **Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu**

- Stosowanie terapii preparatami zawierającymi wyłącznie estrogen oraz preparatami złożonymi zawierającymi estrogen i progestagen powoduje maksymalnie 1,5-krotny wzrost względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego 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, patrz punkt 4.4.

#### **Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego<sup>\*4</sup> 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
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

<sup>4</sup> Udarów nie różnicowano na niedokrwienne i krwotoczne.

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 naczyniowa;
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zarówno estradiol, jak i progestagen, są substancjami o niskiej toksyczności. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić takie objawy, jak: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność/zmęczenie oraz krwawienie z odstawienia. Jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zastosowanie jakiegokolwiek określonego leczenia lub leczenia objawowego.

Powyższe informacje dotyczą także przedawkowania przez dzieci.

## **5. Właściwości farmakologiczne**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: G03FA04 progesteron i estrogen

#### Estradiol

Substancja czynna, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, jest identyczna pod względem chemicznym i biologicznym z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia niedobory produkcji estrogenów u kobiet w okresie menopauzy oraz łagodzi objawy menopauzy.

#### Progesteron

Substancja czynna, progesteron, jest naturalnym progestagenem, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym progesteronem ludzkim. Z uwagi na to, że estrogeny powodują rozrost endometrium, stosowanie estrogenów w monoterapii zwiększa ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Włączenie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko zależnej od estrogenów hiperplazji endometrium u kobiet, u których nie wykonano histerektomii.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt Bijuva (1 mg estradiolu/100 mg progesteronu) oceniano u 726 kobiet po menopauzie, które uczestniczyły w 1 badaniu fazy III. Spośród nich 141 kobiet otrzymywało 1 mg estradiolu/100 mg

progesteronu, a 135 kobiet otrzymywało placebo. Bezpieczeństwo dotyczące endometrium oceniano u 268 kobiet przez 1 rok.

#### Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów i profile krwawień.

W ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia uzyskano złagodzenie objawów menopauzalnych. Badanie trwające 12 tygodni wykazało, że stosowanie 1 mg estradiolu/100 mg progesteronu istotnie zmniejsza liczbę i nasilenie uderzeń gorąca w porównaniu z placebo w 4. i 12. tygodniu.

W badaniu tym brak miesiączki w miesiącach 10–12 stwierdzono u 82,6% kobiet, które otrzymywały 1 mg estradiolu/100 mg progesteronu. Krwawienia i/lub plamienia zgłaszano w grupie otrzymującej 1 mg estradiolu/100 mg progesteronu u 30,1% kobiet w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia oraz u 17,4% kobiet w miesiącach od 10 do 12.

#### Bezpieczeństwo dotyczące endometrium

Wpływ stosowania 1 mg estradiolu/100 mg progesteronu (Bijuva) na endometrium oceniano w 52-tygodniowym badaniu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Wyniki wykonywane w czasie trwania badania biopsji endometrium przeprowadzanych po 12 miesiącach lub po wczesnym wycofaniu się z badania wykazały 1 przypadek rozrostu endometrium bez atypii i nieobecność raka endometrium u kobiet, które otrzymywały produkt Bijuva (1 mg estradiolu/100 mg progesteronu w kapsułkach (N= 1/268, 0,37%; 2-stronny 95% CI: 1,83 %).

Podczas stosowania produktu BIJUVA (1 mg estradiolu/100 mg progesteronu) w kapsułkach zgłoszono również 4 przypadki nieprawidłowego rozrostu endometrium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Zarówno estradiol, jak i progesteron, są szybko wchłaniane po podaniu doustnym w efekcie pierwszego przejścia.

#### *Wpływ pokarmu*

Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększało stopień wchłaniania (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) progesteronu zawartego w produkcie Bijuva w dawce 100 mg w porównaniu z podaniem produktu leczniczego na czczo. Jednoczesne spożycie pokarmu nie miało wpływu na AUC estradiolu zawartego w produkcie Bijuva, ale szybkość wchłaniania estradiolu była większa na czczo niż po posiłku. Spożycie pokarmu zwiększało C<sub>max</sub> i AUC progesteronu odpowiednio o 82% i 2,7-krotnie w porównaniu z wartościami przy przyjmowaniu produktu leczniczego na czczo.

Po wielokrotnym zastosowaniu produktu leczniczego Bijuva (estradiol i progesteron), 1 mg/100 mg, **po spożyciu pokarmu**, T<sub>max</sub> (czas, po którym osiągnię jest maksymalne stężenie) dla estradiolu wynosi około 5 godzin i około 3 godzin dla progesteronu (patrz Tabela 2 poniżej). Stan stacjonarny zarówno estradiolu, jak i progesteronu, oraz również estronu – głównego metabolitu estradiolu – jest osiągnięty w ciągu siedmiu dni.



**Średnie (SD) parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym po podaniu kapsulek zawierających 1 mg estradiolu/100 mg progesteronu u zdrowych kobiet po menopauzie (po spożyciu pokarmu, skorygowane względem wartości wyjściowych, w dniu 7.)**

Dawka (estradiol/progesteron)	Bijuva 1 mg/100 mg Średnia (SD)	
Estradiol	N	
AUC <sub>0-τ</sub> (pg·h/ml)	20	772,4 (384,1)
C <sub>max</sub> (pg/ml)	20	42,27 (18,60)
C <sub>avg</sub> (pg/ml)	19	33,99 (14,53)
C <sub>trough</sub> (pg/ml)	20	28,63 (18,14)
t <sub>max</sub> (h)	19	4,93 (4,97)
T <sub>½</sub> (h)*	19	26,47 (14,61)
Estron		
AUC <sub>0-τ</sub> (pg·h/ml)	20	4594 (2138)
C <sub>max</sub> (pg/ml)	20	238,5 (100,4)
C <sub>avg</sub> (pg/ml)	20	192,1 (89,43)
C <sub>trough</sub> (pg/ml)	20	154,9 (81,42)
t <sub>max</sub> (h)	20	5,45 (3,47)
T <sub>½</sub> (h)*	19	22,37 (7,64)
Progesteron		
AUC <sub>0-τ</sub> (ng·h/ml)	20	18,05 (15,58)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	20	11,31 (23,10)
C <sub>avg</sub> (ng/ml)	20	0,76 (0,65)
C <sub>trough</sub> (ng/ml)	20	0,17 (0,15)
t <sub>max</sub> (h)	20	2,64 (1,51)
t <sub>½</sub> (h)	18	9,98 (2,57)

\* Efektywny t<sub>½</sub>. Obliczono jako  $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{wskaźnik akumulacji} / (\text{wskaźnik akumulacji} - 1))$  dla pacjentek ze wskaźnikiem akumulacji > 1.

Skróty: AUC<sub>0-τ</sub> = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w okresie pomiędzy dawkami w stanie stacjonarnym; C<sub>avg</sub> = średnie stężenie w stanie stacjonarnym; C<sub>max</sub> = stężenie maksymalne; SD = odchylenie standardowe; t<sub>max</sub> = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego; t<sub>½</sub> = okres półtrwania.

### **Estradiol**

Estradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany w błonie śluzowej przewodu pokarmowego podczas wchłaniania po podaniu doustnym oraz w wątrobie. Estradiol ulega w znacznym stopniu

efektowi pierwszego przejścia i ma bezwzględną biodostępność od 5% do 10% podanej dawki. Estradiol po podaniu doustnym wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zakresie dawek do 4 mg.

### **Progesteron mikronizowany**

Progesteron podawany doustnie podlega intensywnemu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Bezwzględna biodostępność progesteronu mikronizowanego nie jest znana; względna biodostępność po podaniu doustnym progesteronu w porównaniu z progesteronem podawanym domięśniowo wynosi około 10%. Progesteron mikronizowany wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki 100 mg i 300 mg.

### **Dystrybucja**

#### **Estradiol**

Estradiol w znacznym stopniu wiąże się z białkami (w około 95 do 98%), luźno z albuminami lub ściśle z globuliną wiążącą hormony płciowe, głównym białkiem wiążącym.

#### **Progesteron**

Progesteron w znacznym stopniu wiąże się z białkami surowicy (w około 97%). Około 17% progesteronu wiąże się z wysokim powinowactwem z transkortyną i w 80% z małym powinowactwem z albuminami.

### **Eliminacja**

Po wielokrotnym zastosowaniu produktu Bijuva (estradiol i progesteron), kapsułki 1 mg/100 mg, okres półtrwania estradiolu wynosił około 26 godzin. Okres półtrwania progesteronu po podaniu wielokrotnym wynosił około 10 godzin.

### **Metabolizm**

#### **Estradiol**

Estradiol ulega szybkiej biotransformacji w wątrobie i przekształcany jest głównie do estronu i estriolu. Istnieje dynamiczny system wzajemnej konwersji między estradiolem, estronem, siarczanem estronu i siarczanem estradiolu, które można uznać za zarówno metabolity, jak i prekursory. Estrogeny podlegają również recyrkulacji jelitowo-wątrobowej poprzez siarczan i sprzężanie z kwasem glukuronowym w wątrobie, wydzielanie koniugatów do jelita z żółcią oraz hydrolizę w jelitach, a następnie reabsorpcję.

#### **Progesteron**

Progesteron jest metabolizowany głównie przez wątrobę w większości do pregnanediolów i pregnanolonów. Pregnanediole i pregnanolony ulegają sprzężaniu w wątrobie do koniugatów glukuronidowych i siarczanowych.

### **Wydalenie**

#### **Estradiol**

Estradiol, estron i estriol są wydalone z moczem wraz z koniugatami glukuronidowymi i siarczanowymi.

#### **Progesteron**

Koniugaty glukuronidowe i siarczanowe metabolitów progesteronu są wydalone z moczem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie ma przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa istotnych dla lekarza przepisującego lek w populacji docelowej oprócz tych, które zostały już uwzględnione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kapsułka zawiera:

Mono/diglicerydy o średniej długości łańcucha

Makroglicerydów lauryniany 32

Otoczka kapsułki zawiera:

Żelatyna

Żelatyna hydrolizowana

Gliceryna

Czerwień Allura (E 129)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku (Opacode® White WB) zawiera:

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Poliwinylu octanoftalan

Glikol polietylenowy

Amonu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Ten produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze. W celu ochrony przed światłem blister należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PCTFE/Aluminium zawierające 28 lub 84 kapsułek żelatynowych miękkich w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Kapsułek leku Bijuva, które nie są już potrzebne, nie należy wyrzucać do kanalizacji. Hormonalne substancje czynne zawarte w kapsułce mogą mieć szkodliwy wpływ w przypadku przedostania się do środowiska wodnego. Kapsułki należy zwrócić do apteki lub usunąć w inny bezpieczny sposób zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

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

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House  
Spencer Dock, Park Lane  
Dublin 1, D01 YE64  
Irlandia

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

26471

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

24.06.2021

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

03.2022