

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Juvinelle, 1 mg + 2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1,0 mg estradiolu walerianianu (co odpowiada 0,76 mg estradiolu) i 2,0 mg dienogestu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 65,36 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Czerwone, okrągłe tabletki o średnicy ok. 6 mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów wywołanych niedoborem estrogenu u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak rozpocząć stosowanie produktu Juvinelle

Kobiety, które dotąd nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą, złożoną HTZ mogą rozpocząć leczenie w dowolnym momencie.

Kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą, sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu poprzedniego cyklu.

Kobiety, które dotychczas stosowały cykliczną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu cyklu bez leczenia.

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę. Liczba tabletek w każdym blisterze wystarcza na 28 dni leczenia.

Juvinelle jest produktem do ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej. Tabletki należy przyjmować codziennie. Estrogen i progestagen przyjmuje się codziennie, bez przerwy.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości i popijać płynem. Leczenie jest ciągłe, co oznacza, że nie stosuje się przerwy przed rozpoczęciem następnego opakowania. Zaleca się, by tabletki przyjmować codziennie o tej samej porze.

Jeżeli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, powinna ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania zapomnianej tabletki. W przypadku pominięcia kilku tabletek może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy);
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie;
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy;
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) występująca aktualnie lub w przeszłości;
- Rozpoznana trombofilia (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4));
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż wyniki testów czynnościowych wątroby 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**

W leczeniu objawów pomenopauzalnych HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. 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, jednakże ze względu na mniejsze ryzyko bezwzględne, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ u młodszych kobiet może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

#### Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także narządów miednicy mniejszej i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu.

W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne. Częstość i charakter tych badań powinny być ustalone indywidualnie dla każdej pacjentki. Kobiety należy poinstruować, jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać swojemu lekarzowi lub pielęgniarce (patrz podpunkt „Rak piersi” poniżej). Badania dodatkowe, w tym mammografię, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi regułami badań przesiewowych, modyfikując je zależnie od indywidualnych potrzeb medycznych.

#### Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem Juvinelle może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki macicy lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz dalej)

- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz dalej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

#### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w przypadku wystąpienia:

- Żółtaczki lub pogorszenia czynności wątroby,
- Znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego,
- Pojawienia się bólów głowy typu migrenowego,
- Ciąży.

#### Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

- U kobiet z zachowaną macicą długotrwałe przyjmowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy jest od 2- do 12-krotnie większy w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat.
- Dodanie progestagenu cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu, cykl 28-dniowy, lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ u kobiet z zachowaną macicą.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Jeżeli objawy te wystąpią po pewnym czasie trwania terapii lub po jej przerwaniu, należy zbadać przyczynę tego zaburzenia, przeprowadzając na przykład biopsję endometrium, celem wykluczenia nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy.

#### Rak piersi

- Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

#### Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative Study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1 – 4) latach (patrz punkt 4.8).

#### HTZ estrogenowa

- W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących estrogenową HTZ. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (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, a zwłaszcza leczenie skojarzone estrogen-progestagen, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może mieć negatywny wpływ na wykrycie raka piersi.

#### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że długotrwałe 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- do 3-krotnie większym ryzykiem 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 4.8).
- Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Do ogólnie znanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe operacje, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża i okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układu i rak. Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żylakowatości w ŻChZZ.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po przebytej operacji należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie ŻChZZ. W przypadku dłuższego unieruchomienia przewidywanego po planowanej operacji należy rozważyć czasowe przerwanie HTZ 4 do 6 tygodni wcześniej. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż od momentu odzyskania pełnej sprawności ruchowej przez pacjentkę.

- Kobietom, które dotychczas same nie chorowały na ŻChZZ, lecz choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym wykrywane są tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy).

W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy powiązanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia te są ciężkie (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń), HTZ jest przeciwwskazana.

- W przypadku kobiet stale przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem HTZ.
- Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się 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

- 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 serca.

### Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

- Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo mała, lecz będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

### HTZ estrogenowa

- Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet po przebytej 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. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął 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, stąd też pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji. Pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek powinny znajdować się pod ścisłą obserwacją, ze względu na ryzyko wystąpienia zwiększenia stężenia substancji czynnych, walerianianu estradiolu i dienogestu.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być uważnie obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadko przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów 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). Wychwyty wolnego T3 zostaje zmniejszony, wskazując na zwiększenie 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. Stężenia innych białek osocza mogą się zwiększyć (angiotensynogen/substrat reniny, alfa-I-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

### Podwyższenie aktywności ALAT

- Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, WZW C) w skojarzonym schemacie leczenia obejmującym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem i bez niego, podwyższenie aktywności ALAT przekraczające 5-krotnie górną granicę normy (ULN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, podwyższenie aktywności ALAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające

etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety stosujące produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, miały podobny wskaźnik podwyższenia aktywności ALAT jak kobiety nieotrzymujące żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania skojarzonego schematu leczenia ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez niego oraz schematu leczenia glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.5).

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Metabolizm estrogenu i dienogestu może ulec nasileniu pod wpływem jednoczesnego stosowania substancji nasilających aktywność enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, choć znane jako silne inhibitory enzymów, wykazują właściwości pobudzające enzymy, gdy stosuje się je jednocześnie z hormonami steroidowymi.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą pobudzać metabolizm estrogenu i dienogestu.

Pod względem klinicznym wzmożony metabolizm estrogenu i dienogestu może doprowadzić do osłabienia działania tych hormonów i zmian charakteru krwawień z dróg rodnych.

Wpływ HTZ zawierającej estrogeny na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, stosowane jednocześnie z lamotryginą, znacząco zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę nad napadami drgawek. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, oczekuje się, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli nad napadami drgawek u kobiet stosujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego WZW C (HCV) obejmującego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem i bez niego, podwyższenie aktywności ALAT przekraczające 5-krotnie górną granicę normy (ULN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety stosujące produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, miały podobny wskaźnik podwyższenia aktywności ALAT jak kobiety nieotrzymujące żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania skojarzonego schematu leczenia obejmującego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez niego, a także schematu obejmującego glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.4).

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

#### Ciąża

Produkt Juvinelle nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. Jeśli w trakcie leczenia produktem Juvinelle pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast odstawić produkt.

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu stosowania dienogestu na ciążę.

Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozmnażanie, co może być związane z progestagenowym działaniem dienogestu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na połączenie estrogenów i progestagenów innych niż dienogest nie wykazują działania teratogennego lub fetotoksycznego.

#### Karmienie piersią

Produkt Juvinelle nie jest wskazany w czasie laktacji.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane produktu Juvinelle uporządkowane według układów i narządów zgodnie z nomenklaturą MedDRA (System Organ Class MedDRA). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z czterech badań klinicznych fazy III (n = 538 kobiet); ich związek z terapią produktem Juvinelle uznano za co najmniej możliwy.

<b>Klasyfikacja wg układów i narządów, zgodnie z terminologią MedDRA</b>	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja Jadłowstręt Agresja Senność Bezsenność Nerwowość Anorgazmia Zmniejszone libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Migrena Zawroty głowy Parestezje Hiperkinezje
Zaburzenia naczyń	-	Zakrzepica żylna (ból kończyn dolnych) Zakrzepowe zapalenie żył Nadciśnienie Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha Biegunka Wymioty Zaparcia Wzdęcia Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Ból pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Łuszczyca Trądzik Świąd Nasilone pocenie się

		Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból mięśni Skurcze w kończynach dolnych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z macicy, pochwy, w tym plamienie (nieregularne krwawienia na ogół ustępują podczas stałej terapii) Ból piersi Uderzenia gorąca	Nieprawidłowości w obrębie błony śluzowej trzonu macicy Kandydoza pochwy Bolesne miesiączkowanie Świad narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uogólniony obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęki, zmęczenie

### Ryzyko raka piersi

- Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

#### **Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych Oszacowane dodatkowe ryzyko 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 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach*
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

*\* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.*

#### **Oszacowane dodatkowe ryzyko 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)*	Współczynnik ryzyka	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

*\* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.*



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

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI)
<b>HTZ estrogenowa (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen (CEE+MPA)‡</b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
CEE: skoniugowane estrogeny końskie. MPA: octan medroksyprogesteronu			
* Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.			
‡ Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.			

**Rak błony śluzowej trzonu macicy**

*Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą*

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

U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogenu wzrost ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy w badaniach epidemiologicznych to pomiędzy 5 a 55 dodatkowych przypadków 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. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy (RR 1,0 (0,8 – 1,2)).

**Nowotwór jajnika**

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

**Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej**

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie przypadków zakrzepicy jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

**Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE przy ponad 5-letnim stosowaniu HTZ**

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
<b>Doustna estrogenowa HTZ*</b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

\* Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii

### Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek po 60-tym roku życia stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

### Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Podczas stosowania HTZ nie obserwuje się wzrostu ryzyka udaru krwotocznego.

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

### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego\* w ciągu 5 lat stosowania HTZ**

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego od udaru krwotocznego

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

- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Przewidywalne osłabienie u kobiet powyżej 65 roku życia (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**

Badania toksyczności ostrej wskazują, że nawet w przypadku przypadkowego przyjęcia wielokrotności dawki leczniczej nie należy spodziewać się ryzyka wystąpienia ostrej toksyczności. Na skutek przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty, a u niektórych kobiet krwawienie z odstawienia. Nie ma specyficznej odtrutki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03FA15

#### *Estradiolu walerianian*

Juvinelle zawiera 1 mg estradiolu walerianianu, proleku 17β-estradiolu, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. 1 mg estradiolu walerianianu odpowiada 0,76 mg 17β-estradiolu. Zastępuje on braki w wytwarzaniu estrogeny w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu.

### *Dienogest*

Juvinelle zawiera 2 mg dienogestu. Dienogest jest syntetycznym progestagenem.

Jako że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodatek progestagenu zmniejsza, lecz nie eliminuje indukowanego działaniem estrogenów ryzyka hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

### *Wyniki badań klinicznych*

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

- Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Brak cyklicznych krwawień obserwowano u 89% kobiet w 10 – 12 miesiącu leczenia. Nieregularne krwawienia i (lub) plamienia pojawiały się u 27,1 % kobiet w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz u 11 % w 10 – 12 miesiącu terapii.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Estradiolu walerianian*

#### Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Jego rozpad na estradiol i kwas walerianowy zachodzi podczas wchłaniania w błonie śluzowej jelit lub podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

#### Dystrybucja

Po podaniu doustnym 1 mg estradiolu walerianianu z 2 mg dienogestu obserwowano jedynie stopniowe zmiany stężenia estradiolu w surowicy w zakresie przerw pomiędzy dawkami do 24 godzin. Estradiol wiąże się nieswoiście z albuminami surowicy oraz swoiście z SHBG. Jedynie około 1 do 2% krążącego estradiolu ma postać wolnego steroidu, natomiast 40 do 45% jest związane z SHBG. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

#### Metabolizm

Powstaje naturalny estradiol i jego metabolity – estron i estriol. Kwas walerianowy jest metabolizowany bardzo szybko. Po podaniu doustnym około 3 do 6% dawki jest biodostępne bezpośrednio jako estradiol. Najwyższe stężenie estradiolu w surowicy, wynoszące 21 pg/ml, jest osiągnięte po około 6 godzinach od podania pojedynczej dawki 1 mg estradiolu walerianianu z 2 mg dienogestu.

#### Eliminacja

Pozorny okres półtrwania estradiolu wynosi 20 godzin. Jego metabolity są wydalane głównie z moczem, a tylko około 10% jest wydalane z kałem.

#### Stan stacjonarny

Farmakokinetyka estradiolu jest uzależniona od stężenia SHBG. Przy codziennym przyjmowaniu leku jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 2,2-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 do 7 dniach leczenia. Najniższe, najwyższe i średnie stężenie estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 21 pg/ml, 43 pg/ml i 33 pg/ml.

### *Dienogest*

#### Wchłanianie

Dienogest wchłania się szybko i niemal całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy, wynoszące 49 ng/ml, osiąga się po około 1,5 godzinie od przyjęcia jednej dawki 1 mg estradiolu walerianianu i 2 mg dienogestu. Biodostępność wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 1 do 8 mg.

### Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy. Dienogest nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). 10% występuje w osoczu w postaci niezwiązanej, a około 90% jest związane nieswoiście z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vd/F) dienogestu wynosi 51 l u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

### Metabolizm

Dienogest jest niemal całkowicie metabolizowany w znanych szlakach metabolizmu steroidów (hydroksylacja, sprzężanie). Metabolity farmakologicznie nieaktywne są wydalane bardzo szybko, w rezultacie niezmieniony dienogest stanowi główną frakcję w osoczu. Klirens metaboliczny surowicy Cl/F wynosi 55 ml/min.

### Eliminacja

U kobiet w wieku pomenopauzalnym okres półtrwania dienogestu w osoczu po podaniu wynosi około 10,5 godziny. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów. Po podaniu doustnym dawki 0,1 mg/kg dienogest wydalony z moczem pozostaje w stosunku 3:1 do części wydalonej ze stolcem. Okres półtrwania wydalania metabolitów w moczu wynosi 14 godzin. Po podaniu doustnym większość dawki wydalana się w ciągu pierwszych 24 godzin głównie z moczem; około 86% dawki zostaje wydalone w ciągu 6 dni.

### Stan stacjonarny

Farmakokinetyka dienogestu nie jest uzależniona od stężenia SHBG. Przy codziennym przyjmowaniu leku jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,3-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 3 do 4 dniach leczenia. Farmakokinetykę dienogestu po wielokrotnym podaniu 1 mg estradiolu walerianianu i 2 mg dienogestu można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki po podaniu jednokrotnym. Minimalne, maksymalne i średnie stężenie dienogestu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 9 ng/ml, 60 ng/ml i 25 ng/ml.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki produktu zawierającego dienogest i estradiolu walerianian u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Estradiol*

Profil toksyczności estradiolu został dobrze poznany. Nie istnieją dane niekliniczne mające znaczenie dla lekarza przepisującego produkt, które uzupełniają informacje podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### *Dienogest*

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon (K 25)  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku (opakowanie kalendarzykowe)

Opakowania zawierające 28 i 3 x 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH

Rigistrasse 2

12277 Berlin

Niemcy

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

Pozwolenie nr 24798

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2018

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