

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bijuva 1 mg/100 mg capsule molli

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 1 mg di estradiolo (come estradiolo emidrato) e 100 mg di progesterone.

Eccipienti con effetto noto: 0,042 mg di Rosso allura (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Ovale, opaca, rosa chiaro su un lato e rosa scuro sull'altro lato con impresso "1C1" con l'inchiostro bianco.

Dimensioni dell'ovale circa 5,2-6 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) combinata continua indicata per i sintomi da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa con utero intatto e almeno 12 mesi dalle ultime mestruazioni.

L'esperienza nel trattamento di donne d'età superiore ai 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bijuva è una TOS combinata.

La capsula deve essere presa ogni giorno senza interruzione.

Prendere una capsula ogni sera a stomaco pieno.

Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere usata la più bassa dose efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Il trattamento combinato continuo può essere iniziato con Bijuva a seconda del tempo trascorso dalla menopausa e della gravità dei sintomi. Le donne che stanno vivendo una menopausa naturale dovrebbero iniziare il trattamento con Bijuva 12 mesi dopo il loro ultimo sanguinamento mestruale naturale. Per la menopausa indotta chirurgicamente, il trattamento può iniziare immediatamente. Le pazienti che passano da una preparazione sequenziale o ciclica continua devono completare il ciclo di 28 giorni e quindi passare a Bijuva.

Le pazienti che cambiano da un'altra preparazione combinata continua possono iniziare la terapia in qualsiasi momento.

Dose dimenticata

Se una dose è stata dimenticata, deve essere assunta il prima possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, il trattamento deve essere continuato con la capsula successiva senza prendere la capsula dimenticata. La probabilità di emorragia da rottura o spotting può essere aumentata.

Popolazione pediatrica

Bijuva non è indicato nei bambini.

Modo di somministrazione

Orale.

4.3 Controindicazioni

- carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (ad es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (ad es. angina, infarto miocardico);
- epatopatia acuta o pregressa finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- porfiria;
- ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualunque degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influenzino negativamente la qualità della vita. In tutti i casi deve essere effettuata almeno annualmente un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere protratta solo fino a quando i benefici superino i rischi.

L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne più anziane.

Esame medico/follow-up

Prima d'iniziare o di riprendere una TOS si deve effettuare una completa anamnesi medica personale e familiare. Gli esami fisici (inclusi quelli pelvici e mammari) devono essere condotti tenendo presente l'anamnesi, le controindicazioni e le avvertenze per l'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere informate su quali mutamenti del seno devono essere segnalati al proprio medico curante o al personale sanitario (vedere "Cancro della mammella" più avanti). Devono essere eseguite indagini cliniche, comprese quelle diagnostiche per immagini appropriate come ad es. la mammografia, secondo i protocolli di screening correntemente accettati, modificati in base alle necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono uno stretto controllo medico

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere sottoposta a stretto controllo medico. Si deve tenere presente che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Bijuva, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di primo grado per carcinoma mammario;
- ipertensione;
- epatopatie (ad es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea (grave);
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi d'iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi.

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- ittero o alterazione della funzionalità epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- nuovo attacco di cefalea tipo emicrania;
- gravidanza.

Iperplasia endometriale e carcinoma

Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato quando gli estrogeni vengono somministrati in monoterapia per periodi prolungati. L'aumento segnalato del rischio di carcinoma endometriale tra le donne che utilizzano solo estrogeni è da 2 a 12 volte superiore a confronto con quello delle donne che non ne fanno uso, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28gg o la terapia continua combinata estroprogestinica nelle donne non isterectomizzate previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.

Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio del trattamento, o continuano dopo la sua sospensione, ne deve essere ricercata la causa, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Cancro della mammella

I dati in generale dimostrano un aumento di rischio del cancro alla mammella in donne che seguono una TOS combinata di estro-progestinici o a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.

Terapia combinata estro-progestinica

La sperimentazione randomizzata, controllata con placebo, lo studio *Women's Health Initiative* (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nel riscontrare un aumento del rischio

di cancro della mammella nelle donne che assumono estro-progestinici combinati per la TOS, il quale diventa evidente dopo circa una media di 3 (1-4) anni (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è inferiore a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dopo l'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo. La TOS, specialmente il trattamento combinato estroprogestinico, aumenta la densità delle immagini alla mammografia che può interferire negativamente con l'individuazione radiologica del cancro al seno.

Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta metanalisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa. Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un evento simile è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi.
- Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un rischio aumentato di TEV e la TOS può aggiungersi a questo rischio. Pertanto, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento di chirurgia maggiore, immobilità prolungata, obesità ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità di pareri sul possibile ruolo svolto dalle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per evitare una TEV dopo l'intervento. Se l'intervento di chirurgia elettiva deve essere seguito da un'immobilizzazione prolungata, si consiglia di interrompere temporaneamente la TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la donna non è stata completamente mobilizzata.

- Nelle donne senza alcuna storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in età giovane, può essere offerto uno screening dopo attenta valutazione in merito alle sue limitazioni (lo screening permette di identificare solo una parte dei difetti trombofilici).

Qualora venga identificato un difetto trombofilico correlato alla trombosi nei membri familiari o se il difetto è 'grave' (ad es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

- Le donne già in trattamento con una terapia anticoagulante cronica devono essere sottoposte a un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi correlati all'uso della TOS.

- Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, l'assunzione del farmaco deve essere sospesa. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (ad es. gonfiore doloroso ad una gamba, improvviso dolore toracico, dispnea).

Malattia coronarica (CAD)

Da studi controllati randomizzati non vi è evidenza di una protezione contro l'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD in essere che hanno ricevuto una TOS combinata estroprogestinica o a base di soli estrogeni.

Terapia combinata estro-progestinica

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di una TOS combinata estroprogestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di CAD al basale dipende in misura elevata dall'età, il numero di casi supplementari di coronaropatie dovute all'uso di estroprogestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni

Dati randomizzati controllati non hanno rilevato un aumento del rischio di CAD nelle donne isterectomizzate che utilizzano la terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia combinata estroprogenistica e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende in misura elevata dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che usano una TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto le pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente monitorate.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica o la TOS poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di notevoli aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni aumentano i livelli della globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato come iodio legato a proteina (PBI), i livelli di T4 (metodo su colonna o RIA) o i livelli di T3 (metodo RIA). L'adsorbimento su resina di T3 è ridotto, riflettendo l'aumento di TBG. Le concentrazioni di T3 e T4 libere non sono modificate. Nel siero altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

Aumenti ALT

Negli studi clinici con il regime di associazione contro il virus dell'epatite C (HCV) costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche in pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati incrementi di ALT in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco con Bijuva.

Le interazioni farmaco-farmaco di estradiolo e progesterone sono state ampiamente studiate e sono ben stabilite. Sia gli estrogeni che il progesterone vengono metabolizzati tramite il citocromo P450.

Effetti di altri medicinali su Bijuva

Il metabolismo di estrogeni e progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) ed altri farmaci come rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz e griseofulvina. Preparati a base di erbe contenenti l'*Hypericum perforatum* possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici.

Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come potenti inibitori, mostrano invece proprietà di induzione se usati in concomitanza con ormoni steroidei.

Clinicamente, un aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può portare a una riduzione dell'effetto e a cambiamenti nel profilo di sanguinamento uterino.

Ketoconazolo e altri inibitori del CYP450-3A4 possono aumentare la biodisponibilità del progesterone. Tali interazioni possono aumentare l'incidenza di effetti avversi come nausea, tensione mammaria, mal di testa associati al progesterone.

- Effetti di Bijuva su altri medicinali

È stato dimostrato che i contraccettivi ormonali contenenti estrogeni riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina quando co-somministrati a causa dell'induzione della glucuronazione di lamotrigina. Ciò può ridurre il controllo delle crisi epilettiche. Sebbene la potenziale interazione tra la terapia ormonale sostitutiva e lamotrigina non sia stata studiata, si prevede che esista un'interazione simile, che potrebbe portare a una riduzione del controllo delle crisi epilettiche tra le donne che assumono entrambi i medicinali insieme.

Il progesterone può aumentare la concentrazione plasmatica di ciclosporina.

Interazioni farmacodinamiche

Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro l'HCV costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Bijuva è controindicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Bijuva, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'involontaria esposizione fetale alla combinazione di estrogeni e progestinici, non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di estradiolo/progesterone nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Bijuva non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Bijuva non è indicato nelle donne in età fertile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Bijuva non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate al farmaco più comunemente riportate per Bijuva negli studi clinici sono state tensione mammaria (10,4%), cefalea (3,4%), nausea (2,2%), dolore pelvico (3,1%), emorragia vaginale (3,4%) e perdita vaginale (3,4%).

Incidenza degli eventi avversi emergenti correlati al trattamento che si verificano in almeno il 3% nel braccio di trattamento 1 mg E2/100 mg P e più comunemente rispetto al placebo (Studio TXC12-05)

	1 mg E2/100 mg P (N=415)	Placebo (N=151)
Tensione mammaria	43 (10,4)	1 (0,7)
Cefalea	14 (3,4)	1 (0,7)
Nausea	9 (2,2)	1 (0,7)
Dolore pelvico	13 (3,1)	0 (0)
Emorragia vaginale	14 (3,4)	0 (0)
Perdita vaginale	14 (3,4)	1 (0,7)

Fonte: TXC12-05 CSR, Tabella 43

Abbreviazioni: E2 - 17 β -estradiolo; P – progesterone

b. Elenco tabulato delle reazioni avverse

Dati degli studi clinici

La sicurezza delle capsule di estradiolo e progesterone è stata valutata in uno studio di fase 3 di 1 anno che ha incluso 1.835 donne in postmenopausa (1.684 sono state trattate con capsule di estradiolo e progesterone una volta al giorno e 151 donne hanno ricevuto placebo). La maggior parte delle donne (circa il 70%) nei gruppi attivi di trattamento sono state trattate per almeno 326 giorni.

La tabella seguente descrive in dettaglio le reazioni avverse durante l'assunzione di Bijuva 1 mg/100 mg

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie endocrine			Irsutismo	
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione	
Patologie gastrointestinali		Distensione addominale, dolore addominale, nausea	Fastidio addominale, indolenzimento addominale, Stipsi, diarrea, dispepsia, iperfagia, bocca secca, fastidio orale, vomito, disgeusia, flatulenza pancreatite acuta	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Brividi	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Infezioni e infestazioni			Gastroenterite, foruncoli, infezione vaginale, candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, otite media acuta	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso, tempo di protrombina prolungato, aumento proteina S, test funzionalità epatica anomalo, pressione sanguigna anomala, aumento fibrinogeno sanguigno, aumento fosfatasi alcalina sanguigna, aumento aspartato aminotransferasi, aumento alanina aminotransferasi, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione di liquidi, iperlipidemia, iperfagia iperuricemia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena	Dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità,	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000
			artralgia, spasmi muscolari	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumore alla mammella, cisti degli annessi uterini	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea	Disturbo dell'attenzione, deficit della memoria, emicrania con aura, parestesia, parosmia, sonnolenza	
Disturbi psichiatrici			disturbo del sonno, sogni anomali, agitazione, ansia, depressione, insonnia, irritabilità, sbalzi d'umore, aumento della libido	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Mastodinia	Dolore mammario, dolore pelvico, dolore/spasmo uterino, perdita vaginale, sanguinamento/emorragia vaginale	Disturbi mammari (calcificazione, perdite, fastidio, ingrossamento, gonfiore, malattia fibrocistica, dolore al capezzolo, neoplasma alla mammella benigno), patologie uterine/cervicali (displasia, polipo, cisti, emorragia uterina, leiomioma, polipo uterino, sanguinamento), ipertrofia endometriale, biopsia anomala, vampata di calore, metrorragia, emorragia postmenopausale, prurito vulvovaginale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia	Pella secca, prurito, eruzione cutanea, telangiectasia	
Patologie vascolari			Ipertensione, tromboflebite superficiale	

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono una terapia combinata estroprogenistica da più di 5 anni è stato segnalato un raddoppiamento del rischio di una diagnosi di cancro al seno.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte a una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata, controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici (MWS) sono presentati di seguito.

La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)* ¹	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
TOS a base di solo estrogeno			
50	9-13,3	1,2	2,7
Estro-progestinici combinati			
50-65	9-13,3	1,6	8
Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			
* ¹ Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m ²).			

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età)* ¹	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
TOS a base di solo estrogeno			
50	26,6	1,3	7,1
Estro-progestinici combinati			
50	26,6	1,8	20,8
* ¹ Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m ²).			
Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			

Studi WHI statunitensi – rischio supplementare di cancro al seno dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio trattato con placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1000 pazienti trattate con TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%)
CEE a base di soli estrogeni			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* ²
CEE+MPA estrogeni e progestinici‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*²Studio WHI in donne prive di utero, che non ha dimostrato un aumento di rischio di cancro della mammella.

‡Quando l'analisi è stata ristretta alle donne che non hanno usato la TOS prima dello studio, non è stato evidenziato alcun rischio aumentato durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni, il rischio è stato maggiore rispetto alle donne che non avevano fatto uso di una TOS.

Rischio di cancro all'endometrio

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 casi ogni 1.000 donne con utero che non usano una TOS.

Nelle donne con utero, l'uso di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro all'endometrio (vedere paragrafo 4.4). A seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeno utilizzata tra le donne che usano il solo estrogeno, il rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici è andato da 5 a 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1.000 donne tra 50 e 65 anni di età.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo rischio aumentato. Nella sperimentazione Million Women Study, l'uso della TOS combinata (sequenziale o continua) per cinque anni non ha aumentato il rischio di cancro all'endometrio (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeno-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una metanalisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio relativo aumentato da 1,3 a 3 volte di sviluppare una tromboembolia venosa (TEV), vale a dire una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di un simile evento è più probabile nel primo anno d'uso della TOS (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI sono presentati di seguito:

Studi WHI – Rischio supplementare di TEV in caso d'uso per 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1.000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1.000 pazienti trattate con TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni*³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia orale combinata estrogeno-progestinica			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*³Studio nelle donne senza utero

Rischio di coronaropatie

- Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle pazienti di età superiore ai 60 anni trattate con una TOS combinata estrogeno-progestinica (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estrogeno-progestinica è associato a un aumento di 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

- Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso, ma poiché il rischio al basale dipende molto dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che assumono una TOS aumenta con l'età; vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati – Rischio supplementare di ictus ischemico*⁴ in caso d'uso per 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1.000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1.000 pazienti trattate con TOS per oltre 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*⁴Non è stata eseguita alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

Sono state segnalate altre reazioni avverse associate al trattamento estroprogestinico:

- colecistopatia;
- alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sia estradiolo che progesterone sono sostanze con bassa tossicità. In caso di sovradosaggio potrebbero verificarsi nausea, vomito, tensione mammaria, capogiri, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e sanguinamento da sospensione.

È improbabile che sia necessario un trattamento specifico o sintomatico.

Le suddette informazioni sono applicabili anche per il sovradosaggio da parte dei bambini.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica:

Estro-progestinici, associazioni, progesterone ed estrogeno

Codice ATC: G03FA04

Estradiolo

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Nelle donne in menopausa sostituisce la perdita di produzione dell'estrogeno e allevia i sintomi menopausali.

Progesterone

Il principio attivo progesterone è chimicamente e biologicamente identico al progesterone endogeno umano. Poiché gli estrogeni favoriscono la crescita dell'endometrio, l'utilizzo dei soli estrogeni

aumenta il rischio d'iperplasia endometriale e cancro. Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico riduce di molto il rischio d'iperplasia endometriale, indotto dagli estrogeni.

Efficacia e sicurezza clinica

Bijuva (1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone) è stato valutato in 726 donne in postmenopausa che hanno partecipato a 1 studio di fase 3. Tra queste, 141 donne sono state trattate con 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone e 135 hanno ricevuto placebo. La sicurezza endometriale è stata valutata in 268 donne per un periodo di 1 anno.

Sollievo dai sintomi da carenza di estrogeni e modelli di sanguinamento

Il sollievo dei sintomi della menopausa è stato ottenuto durante le prime settimane di trattamento. In uno studio di 12 settimane, 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone ha ridotto significativamente il numero e la gravità delle vampate di calore rispetto al placebo alle settimane 4 e 12.

In questo studio, l'amenorrea è stata segnalata nell'82,6% delle donne che hanno ricevuto 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone durante i mesi da 10 a 12. Sanguinamento e/o spotting sono stati riportati nel gruppo 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone dal 30,1% delle donne durante i primi 3 mesi di trattamento e dal 17,4% delle donne dai 10 ai 12 mesi.

Sicurezza endometriale

Gli effetti di 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone (Bijuva) sull'endometrio sono stati valutati nello studio di sicurezza di 52 settimane. Durante lo studio, le valutazioni delle biopsie endometriali effettuate a 12 mesi o all'interruzione anticipata dello studio hanno rivelato 1 caso di iperplasia endometriale semplice senza atipia e nessun cancro dell'endometrio nelle donne che hanno ricevuto Bijuva (capsule da 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone (N = 1/268, 0,37%; IC al 95% a 2 code: 1,83%)).

Sono stati segnalati anche quattro (4) casi di endometrio proliferativo disordinato per le capsule di BIJUVA (1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento orale sia di estradiolo che di progesterone è soggetto a metabolismo di primo passaggio.

Effetto del cibo

L'ingestione concomitante di cibo ha aumentato il grado di assorbimento (AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del componente progesterone di Bijuva rispetto a uno stato di digiuno quando somministrato alla dose di 100 mg. L'ingestione concomitante di cibo non ha avuto effetto sull'AUC del componente estradiolo di Bijuva, ma la velocità di assorbimento dell'estradiolo era più rapida a digiuno rispetto a stomaco pieno. Il cibo ha aumentato la C_{max} e l'AUC del progesterone rispettivamente dell'82% e di 2,7 volte rispetto allo stato di digiuno.

Dopo dosi multiple di capsule di Bijuva (estradiolo e progesterone), 1 mg/100 mg, **assunte a stomaco pieno**, il t_{max} (il tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima) è di circa 5 ore per l'estradiolo e di circa 3 ore per il progesterone (vedere tabella 2, di seguito). Lo stato stazionario per entrambi i componenti estradiolo e progesterone di Bijuva, così come il principale metabolita dell'estradiolo, estrone, viene raggiunto entro sette giorni.

Tabella 2

Parametri farmacocinetici medi (DS) allo stato stazionario dopo la somministrazione di capsule contenenti 1 mg di estradiolo/100 mg di progesterone in donne sane in postmenopausa (a stomaco pieno, baseline aggiustato, al Giorno 7)

Dosaggio (estradiolo/progesterone)	Bijuva	
	1	mg/100 mg
Media (DS)		
Estradiolo		
AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	20	772,4 (384,1)
C _{max} (pg/mL)	20	42,27 (18,60)
C _{avg} (pg/mL)	19	33,99 (14,53)
C _{trough} (pg/mL)	20	28,63 (18,14)
t _{max} (h)	19	4,93(4,97)
t _{1/2} (h)*	19	26,47 (14,61)
Estrone		
AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	20	4.594 (2.138)
C _{max} (pg/mL)	20	238,5 (100,4)
C _{avg} (pg/mL)	20	192,1 (89,43)
C _{trough} (pg/mL)	20	154,9 (81,42)
t _{max} (h)	20	5,45 (3,47)
t _{1/2} (h)*	19	22,37 (7,64)
Progesterone		
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	20	18,05 (15,58)
C _{max} (ng/mL)	20	11,31 (23,10)
C _{avg} (ng/mL)	20	0,76 (0,65)
C _{trough} (ng/mL)	20	0,17 (0,15)
t _{max} (h)	20	2,64 (1,51)
t _{1/2} (h)	18	9,98 (2,57)

*t_{1/2} efficace. Calcolato come $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{rapporto di accumulazione} / (\text{rapporto di accumulazione} - 1))$ per soggetti con rapporto di accumulazione >1.

Abbreviazioni: AUC_{0-τ} = area sotto la curva concentrazione/tempo entro l'intervallo di dose allo stato stazionario, C_{avg} = concentrazione media allo stato stazionario, C_{max} = concentrazione massima, DS = deviazione standard, t_{max} = tempo per la concentrazione massima, t_{1/2} = emivita.

Estradiolo

L'estradiolo è ampiamente metabolizzato nella mucosa gastrointestinale durante l'assorbimento orale e nel fegato. L'estradiolo orale subisce un ampio metabolismo di primo passaggio nel fegato e ha una biodisponibilità assoluta dal 5% al 10% della dose somministrata. L'estradiolo orale mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio fino a 4 mg.

Progesterone micronizzato

Il progesterone somministrato per via orale subisce un ampio metabolismo di primo passaggio nel fegato. La biodisponibilità assoluta del progesterone micronizzato non è nota; la biodisponibilità relativa del progesterone orale rispetto al progesterone intramuscolare è di circa il 10%. Il progesterone micronizzato mostra una farmacocinetica esibita proporzionale alla dose di 100 e 300 mg.

Distribuzione

Estradiolo

L'estradiolo è altamente legato alle proteine (circa dal 95% al 98%), vagamente all'albumina o strettamente alla globulina legante gli ormoni sessuali, la principale proteina legante.

Progesterone

Il progesterone è ampiamente legato alle proteine del siero (circa il 97%). Circa il 17% del progesterone circolante è legato con alta affinità alla transcortina e l'80% con bassa affinità all'albumina.

Eliminazione

Dopo somministrazione ripetuta di capsule di Bijuva (estradiolo e progesterone) da 1 mg/100 mg, l'emivita dell'estradiolo è stata di circa 26 ore. L'emivita del progesterone, dopo somministrazione ripetuta, è stata di circa 10 ore.

Metabolismo

Estradiolo

L'estradiolo subisce una rapida biotrasformazione epatica e viene convertito principalmente in estrone ed estriolo. Esiste un sistema dinamico di conversione reciproca tra estradiolo, estrone ed estrone solfato ed estradiolo solfato, che possono essere considerati sia metaboliti che precursori. Gli estrogeni subiscono anche un riciclo enteroepatico tramite coniugazione di solfato e glucuronide nel fegato, secrezione biliare di coniugati nell'intestino e idrolisi nell'intestino seguita da riassorbimento.

Progesterone

Il progesterone viene metabolizzato principalmente dal fegato in gran parte in pregnandioli e pregnenoloni. I pregnandioli e i pregnenoloni sono coniugati nel fegato a coniugati glucuronidi e solfati.

Eliminazione

Estradiolo

L'estradiolo, l'estrone e l'estriolo vengono escreti nelle urine insieme ai coniugati glucuronidi e solfati.

Progesterone

I coniugati glucuronidi e solfati dei metaboliti del progesterone vengono eliminati nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'estradiolo è una sostanza ben nota. Gli studi non clinici non hanno fornito dati aggiuntivi rilevanti per la sicurezza clinica oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

I dati preclinici per il progesterone non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale carcinogenicità, di tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che l'estradiolo e il progesterone possono rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Mono/digliceridi a catena media
Lauroyl Macrogolgliceridi 32

Contenuto involucro della capsula:

Gelatina 200 Bloom
Gelatina idrolizzata
Glicerina (E422)
Rosso allura (E129)
Titanio diossido (E171)

Contenuto dell'inchiostro di stampa (Opacode® White WB):

Propilenglicole (E1520)
Titanio diossido (E171)
Ftalato polivinil acetato
Polietilenglicole (E1521)
Idrossido d'ammonio (E527)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PCTFE-Alluminio da 28 o 84 capsule di gelatina molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Questo prodotto medicinale può comportare un rischio per l'ambiente. (Vedi la Sezione 5.3)
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane,
Spencer Dock
Dublino 1,
D01 YE64
Irlanda

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bijuva 1mg/100 mg capsule molli, 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE-AL – AIC n. 048335018

Bijuva 1mg/100 mg capsule molli, 84 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL – AIC n. 048335020

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO D'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Giugno 2021

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco