

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bijuva 1 mg/100 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat: 1 mg oestradiol (als oestradiol hemihydraat) en 100 mg progesteron.

Hulpstof met bekend effect: 0,042 mg allurarood (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Ovaal, opaak, lichtroze aan één kant en donkerroze aan de andere kant, met '1C1' in witte inkt erin gedrukt.

Ovale maat ongeveer 7,4 – 14,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Continue gecombineerde hormonale substitutietherapie (HST) tegen symptomen van oestrogeentekort bij postmenopauzale vrouwen met een intacte baarmoeder bij wie de laatste menstruatie ten minste 12 maanden geleden heeft plaatsgevonden.

De ervaring bij de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bijuva is een combinatie-HST

De capsule moet zonder onderbreking elke dag worden ingenomen.

Neem elke avond één capsule met voedsel.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagst werkzame dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt.

Een continue combinatietherapie met Bijuva kan worden opgestart, afhankelijk van de tijd sinds het intreden van de menopauze en de ernst van de symptomen. Vrouwen die een natuurlijke menopauze doormaken, moeten de behandeling met Bijuva 12 maanden na hun laatste natuurlijke menstruatie beginnen. Bij chirurgisch geïnduceerde menopauze kan de behandeling onmiddellijk beginnen. Patiënten die overstappen van een continue sequentiële of

cyclische bereiding moeten hun cyclus van 28 dagen voltooien en dan pas overstappen op Bijuva.

Patiënten die overstappen van een andere continue combinatietherapie mogen op elk gewenst ogenblik beginnen met Bijuva.

Gemiste doses

Als er een dosis werd vergeten, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als meer dan 12 uur verlopen zijn, moet de behandeling met de volgende capsule worden voortgezet zonder de vergeten capsule in te nemen. De kans op een doorbraakbloeding of spotting kan toenemen.

Pediatrische patiënten

Bijuva is niet geïndiceerd voor kinderen.

Wijze van toediening

Oraal

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom;
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Genitale bloeding waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolie (diep-veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele stoornissen (bv. proteïne C, proteïne S of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4.);
- Actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoeningen (bv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening of een voorgeschiedenis van leveraandoening zolang leverfunctietests niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van de postmenopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

Er is slechts beperkte informatie over de risico's van HST voor de behandeling van premature menopauze. Vanwege het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de afweging van de baten en risico's voor deze vrouwen gunstiger uitvallen dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/opvolging

Voor het (her)inzetten van een HST moet een volledige persoonlijke en familieanamnese afgenomen worden. Een lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstsonderzoek) moet hiermee rekening houden en ook met de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandeling zijn periodieke controles aanbevolen met een frequentie en aard die aangepast is voor de individuele vrouw. Vrouwen moeten advies krijgen over welke

veranderingen in hun borsten ze aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie “Borstkanker” hieronder). Onderzoeken, inclusief geschikte beeldvormingshulpmiddelen, bv. mammografie, moeten uitgevoerd worden in overeenstemming met de gangbare aanvaarde screeningpraktijk, aangepast aan de klinische behoefte van de betrokken persoon.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, eerder is opgetreden en/of verergerd is tijdens de zwangerschap of eerdere hormoonbehandeling, moet de patiënt onder nauwlettend toezicht gehouden worden. Er moet rekening mee gehouden worden dat deze aandoeningen terug kunnen komen of kunnen verergeren tijdens de behandeling met Bijuva, en vooral:

- Leiomyoom (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bv. mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid
- Hypertensie
- Leverstoornissen (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematodes
- Voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen voor onmiddellijke stopzetting van de therapie:

De behandeling moet stopgezet worden als er een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom hoger als oestrogenen voor langdurige perioden als monotherapie worden toegediend. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd blijven.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting optreden na enige tijd therapie, of aanhouden na stopzetting van de behandeling, moet de reden daarvan onderzocht worden. Dit

kan een biopsie van het endometrium inhouden om maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

Borstkanker

Uitskomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken, afhankelijk van de duur van het HST-gebruik.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie

Het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (Women's Health Initiative (WHI)) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit begint waarneembaar te worden na ongeveer 3 jaar (1-4 jaar) (zie rubriek 4.8).

Oestrogeenmonotherapie

In de studie WHI werd geen verhoogd risico vastgesteld op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan en HST gebruiken met alleen oestrogeen. Observationale studies hebben vooral een lichte verhoging gemeld van het risico op een diagnose van borstkanker, dat lager is dan dat waargenomen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

De resultaten uit een grote meta-analyse hebben aangetoond dat na stopzetting van de behandeling het verhoogde risico met de tijd afneemt. De tijd om terug te keren tot de beginwaarden hangt af van de duur van het voorafgaande gebruik van HST. Wanneer de HST meer dan 5 jaar lang werd gebruikt, kan het risico nog 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral oestrogeen-progestageencombinaties, verhoogt de dichtheid in mammografische beelden, wat nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologische gegevens uit een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die HST krijgen met alleen oestrogeen of gecombineerd oestrogeen-progestageen, dat zichtbaar wordt binnen 5 jaar gebruik en na stopzetting met de tijd afneemt. Sommige andere studies, waaronder WHI, wijzen erop dat het gebruik van combinatie-HST's gepaard kan gaan met een vergelijkbaar of iets lager risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

- HST is geassocieerd met een 1,3-3 keer hoger risico op ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), dus diep-veneuze trombose of longembolie. De kans op het optreden van een VTE is hoger in het eerste jaar van de HST dan later.

- Patiënten met een bekende trombofiele aandoening hebben een hoger risico op VTE en HST kan dit risico verhogen. HST is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3)

- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE omvatten het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, ingrijpende chirurgie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie na electieve chirurgie nodig is, is het raadzaam om de HST 4 tot 6 weken eerder te stoppen. De behandeling mag niet hervat worden tot de vrouw volledig mobiel is.

- Bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd kan screening aangeboden worden na een zorgvuldige voorlichting over de beperkingen (slechts een deel van de trombofiele afwijkingen worden door screening opgespoord). Als een trombofiele defect opgespoord wordt dat strookt met trombose bij familieleden of als het defect 'ernstig' is (bv. antitrombine, proteïne S of proteïne C-deficiënties of een combinatie van afwijkingen), is HST gecontra-indiceerd.

- Vrouwen die al een chronische antistollingsbehandeling krijgen, vereisen een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's van het gebruik van HST.

- Als VTE ontstaat na het begin van de therapie, moet de toediening van het geneesmiddel stopgezet worden. De patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een mogelijk trombo-embolisch symptoom opmerken (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotse pijn op de borst, dyspneu).

Coronaire hartziekten (CAD)

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogenen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie

Het relatieve risico op CAD tijdens gebruik van gecombineerde oestrogeen + progestageen-HST is iets hoger. Aangezien de baseline voor het absolute risico op CAD sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van CAD door oestrogeen + progestageen gebruik zeer laag bij gezonde vrouwen vlak voor de menopauze, maar dit stijgt met de leeftijd.

Oestrogeenmonotherapie

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens hebben niet gewezen op een hoger risico op CAD bij vrouwen die een hysterectomie hebben gehad bij gebruik van monotherapie met oestrogeen.

Ischemische beroerte

Therapie met oestrogeen-progestageen en therapie met alleen oestrogeen wordt in verband gebracht met een stijging tot een factor 1,5 in het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd verstreken na de menopauze. Aangezien het basisrisico op beroerte sterk afhankelijk is van de leeftijd, stijgt het algemene risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiënten met verminderde hart- of nierfunctie nauwlettend geobserveerd worden. Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend opgevolgd worden tijdens oestrogensubstitutie of hormonale substitutietherapie: er werden in dit geval zeldzame gevallen van grote stijgingen in plasmatriglyceriden gemeld met pancreatitis tot gevolg.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van circulerend totaal schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4-concentraties (door kolom of

door radio-immunoassay) of T3-concentraties (door radioimmunoassay). T3-resine opname neemt af als gevolg van de gestegen TBG spiegels. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 veranderen niet. De concentratie van andere bindingsproteïnen kunnen stijgen in het serum, zoals corticoïde bindend globuline (CBG) en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Dit kan leiden tot een stijging in de spiegel van respectievelijk circulerende corticosteroïden en geslachtshormonen. De vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties veranderen niet. Andere plasmaproteïnen kunnen hoger zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

- HST-gebruik verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen op een hoger risico op mogelijke dementie bij vrouwen die na hun 65e beginnen met de continue gecombineerde HST of HST met alleen oestrogeen.

ALAT verhogingen

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT)-waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen geneesmiddelinteractie onderzoek uitgevoerd met Bijuva.

De geneesmiddelinteracties met oestradiol en progesteron werden uitgebreid bestudeerd en zijn goed gekend. Zowel oestrogenen als progesteron worden gemetaboliseerd via cytochroom P450.

Effecten van andere geneesmiddelen op Bijuva

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, specifiek de enzymen van het cytochroom P450, zoals anti-epileptica (bv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz en griseofulvine. Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren.

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als sterke remmers, vertonen inducerende eigenschappen bij gelijktijdig gebruik met steroïdhormonen.

Klinisch kan een versterkt metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een zwakker effect en veranderingen in het uteriene bloedingsprofiel.

Ketoconazol en andere remmers van CYP450-3A4 kunnen de biobeschikbaarheid van progesteron vergroten. Dergelijke interacties kunnen de incidentie van bijwerkingen verhogen zoals misselijkheid, gevoeligheid in de borsten en hoofdpijn door progesteron.

Effecten van Bijuva op andere geneesmiddelen

Progesteron kan de plasmaconcentratie van ciclosporine verhogen.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Pharmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bijuva is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Bijuva, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden.

De resultaten van de meeste epidemiologische studies tot op heden die relevant zijn voor onopzettelijke foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen wijzen niet op een teratogeen of foetotoxisch effect.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oestradiol/progesteron bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bijuva is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bijuva is niet geïndiceerd voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijuva heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die verband hielden met Bijuva in klinische onderzoeken waren gevoeligheid in de borsten (10,4%), hoofdpijn (3,4%), misselijkheid (2,2%), bekkenpijn (3,1%), vaginale bloeding (3,4%) en vaginale afscheiding (3,4%).

Incidentie van bijwerkingen die verband hielden met de behandeling bij $\geq 3\%$ in de behandelingsarm met 1 mg E2/100 mg P en vaker dan bij placebo (studie TXC12-05)

	1 mg E2/ 100 mg P (N=415)	Placebo (N=151)
Gevoeligheid in de borsten	43 (10,4)	1 (0,7)
Hoofdpijn	14 (3,4)	1 (0,7)
Misselijkheid	9 (2,2)	1 (0,7)
Bekkenpijn	13 (3,1)	0 (0)
Vaginale bloeding	14 (3,4)	0 (0)
Vaginale vloed	14 (3,4)	1 (0,7)

Bron: TXC12-05 CSR, Tabel 43

Afkortingen: E2 - 17 β -oestradiol; P – progesteron

b. Tabel met lijst van bijwerkingen

Gegevens uit klinische experimenten

De veiligheid van capsules met oestradiol en progesteron werd geëvalueerd in een 1 jaar durende studie in fase 3 met 1.835 postmenopauzale vrouwen (1.684 werden behandeld met capsules met oestradiol en progesteron eenmaal daags en 151 vrouwen kregen placebo). De meeste vrouwen (~70%) in de actieve behandelingsgroepen werden behandeld gedurende ≥ 326 dagen.

De tabel hieronder toont de bijwerkingen bij gebruik van Bijuva 1 mg/100 mg

MedDRA Systeem/orgaanklas sen	Ze er vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000 < 1/1.000$
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Draaiduizeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hirsutisme	

MedDRA Systeem/orgaanklas sen	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 < 1/1.000
Oogaandoeningen			Visusstoornissen	
Maagdarmstelselaandoeningen		Opgezette buik, Buikpijn, Misselijkheid	Abdominaal ongemak, abdominale gevoeligheid, Obstipatie, diarree, Dyspepsie, Hyperfagie, Droge mond, oraal ongemak, Braken, Dysgeusie, Flatulentie, Acute pancreatitis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Rillingen	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Gastro-enteritis, Steenpuist, Vaginale infectie, Vulvovaginale candidiasis, Vulvovaginale schimmelinfectie, acute Middenoorontsteking	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsverlies, Verlengde protrombinetijd, Toename in S- proteïne, Abnormale leverfunctietests, Afwijkende bloeddruk, toename in bloedfibrinogeen, stijging in alkalische fosfatase in het bloed, stijging in aspartaataminotransferase, stijging in alanine- aminotransferase, verlengde	

MedDRA Systeem/orgaanklas sen	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 < 1/1.000
			geactiveerde partiële tromboplastinetijd	
Voedings- en stofwisselingsstoorni ssen			Vochtretentie, Hyperlipidemie, Hyperfagie, Hyperurikemie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeni ngen		Rugpijn	Musculoskeletale pijn, Pijn in de extremiteten, gewrichtspijn, spierspasmen	
Neoplasmaata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Borstkanker, cyste in de adnexa uteri	
Zenuwstelselaandoe ningen		Duizeligheid, Hoofdpijn	Aandachtsstoornissen, Geheugenstoornissen, Migraine met aura, Paresthesie, Parosmie, Slaperigheid	
Psychische stoornissen			Slaapstoornissen, Abnormale dromen, Agitatie, Angst, Depressie, Slapeloosheid, Prikkelbaarheid, Stemmingswisselinge n, Versterkt libido	
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen	Gevoeligheid in de borsten	Pijn in de borsten, bekkenpijn, baarmoederpijn/ spasme, vaginale afscheiding, Vaginale bloeding	Borstaandoeningen (calcificaties, afscheiding, ongemak, zwellen, fibrocysteuse aandoening, tepelpijn, benigne borstneoplasma), Uteriene/Cervicale stoornissen (dysplasie, poliepen, cystes, uteriene bloeding, leiomyoom, uteriene poliepen, bloeding), Endometriale	

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 < 1/1.000
			hypertrofie, abnormale biopsie, opvliegers, metrorragie, postmenopauzale bloeding, Vulvovaginale jeuk	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne, Alopecia	Droge huid, Jeuk, Uitslag, Telangiëctasie	
Bloedvataandoening en			Hypertensie, Oppervlakkige tromboflebitis	

Risico op borstkanker

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie langer dan 5 jaar gebruiken.
- Het verhoogde risico bij gebruiksters van oestrogeenmonotherapie is lager dan dat waargenomen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- Schattingen van het absolute risico gebaseerd op resultaten van de meest grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (WHI) en de meest grootschalige meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies (MWS) worden weergegeven.

– Grootschaligste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd Bij aanvang van de HST (jaar)	Incidentie per 1000 nooit- gebruiksters van HST over een periode van 5 jaar* ¹ (50-54 jaar)*	Risicoverhouding (Risk ratio)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters, 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	9-13,3	1,2	2,7
Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie			
50-65	9-13,3	1,6	8
NB: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker verschilt per land in de EU, verandert het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel.			

¹Gehaald uit *baseline incidentiecijfers* in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Geschat extra risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij het begin van de HST (jaar)	Incidentie per 1000 nooit-gebruiksters van HST over een periode van 10 jaar (50-59 jaar) *	Risicoverhouding (risk ratio)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 10 jaar
		<i>HST met alleen oestrogeen</i>	
50	26,6	1,3	7,1
		<i>Oestrogeen-progestageencombinatie</i>	
50	26,6	1,8	20,8

*Gehaald uit baseline incidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

NB: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker verschilt per land in de EU, verandert het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel.

WHI-studies in de VS - extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placeboarm over 5 jaar	Risicoverhouding & 95%BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over 5 jaar (95%BI)
Alleen CEE oestrogeen			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* ²
CEE+MPA oestrogeen & progestageen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

² WHI-onderzoek bij vrouwen zonder baarmoeder, die geen hoger risico op borstkanker vertoonden

‡Wanneer de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt vóór het onderzoek, was er geen stijging te zien in het risico tijdens de eerste 5 jaar behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.

Endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 per 1000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder is gebruik van HST met alleen oestrogeen niet aanbevolen, omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van de oestrogeenmonotherapie en de oestrogeendosis, varieerde de toename in het risico op endometriumkanker in epidemiologisch onderzoek met tussen 5 en 55 extra gevallen per 1000 vrouwen tussen de 50 en 65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeenmonotherapie gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan deze verhoging van het risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het gebruik gedurende vijf jaar van gecombineerde (sequentiële of continue) HST het risico op endometriumkanker niet (R.R van 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumkanker

Gebruik van HST met alleen oestrogeen of de combinatie oestrogeen-progestageen werd geassocieerd met een iets hoger risico op de diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies meldde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die deze nooit gebruikt hebben (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen van 50 tot 54 jaar die 5 jaar lang HST gebruiken, betekent dit ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen ongeveer 2 vrouwen op 2000 een diagnose van ovariumkanker over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3-3 keer hoger relatief risico op ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), dus diep-veneuze trombose of longembolie. De kans op zo'n voorval is hoger in het eerste jaar van de HST (zie rubriek 4.4.). Resultaten van het WHI-onderzoek:

WHI-onderzoek - Extra risico op VTE over 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placeboarm over 5 jaar	Risicoverhouding en 95%BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen*³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Orale oestrogeen-progestageencombinatie			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

³Onderzoek bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op coronaire hartziekten

- Het risico op coronaire hartziekten is iets hoger bij gebruiksters van de gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST ouder dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemische beroerte

- Het gebruik van oestrogeenmono- en oestrogeen + progestageen therapie wordt in verband gebracht met een tot 1,5 keer hoger relatief risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte neemt niet toe tijdens gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of gebruiksduur, maar aangezien het basisrisico sterk afhankelijk is van de leeftijd, neemt het algemene risico op beroerte toe met de leeftijd bij vrouwen die HST gebruiken, zie rubriek 4.4.

WHI-studies gecombineerd - Extra risico op ischemische beroerte*⁴ over 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placeboarm over 5 jaar	Risicoverhouding (risk ratio) en 95%BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte

Andere bijwerkingen werden gemeld in verband met oestrogeen/progestageenbehandeling:

- Galblaasaandoeningen.

- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Waarschijnlijke dementie boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zowel oestradiol als progestageen zijn stoffen met een lage toxiciteit. Symptomen zoals misselijkheid, braken, gevoeligheid in de borsten, duizeligheid, buikpijn, sufheid/vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen kunnen optreden in geval van overdosering. Het is niet waarschijnlijk dat een specifieke of symptomatische behandeling vereist is. De eerder vermelde informatie geldt evenzeer voor overdosering bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De ATC-code is G03FA04 progesteron en oestrogeen

Oestradiol

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 β -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan oestradiol. Het vult het verlies van oestrogeenproductie aan bij menopauzale vrouwen en verlicht menopauzale symptomen.

Progesteron

Het werkzame bestanddeel progesteron is een natuurlijk progestageen, dat chemisch en biologisch identiek is aan endogeen humaan progesteron. Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen niet-gecombineerde oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en kanker. De toevoeging van een progestageen verlaagt het door oestrogeen geïnduceerde risico op endometriumhyperplasie bij vrouwen met een baarmoeder aanzienlijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bijuva (1 mg oestradiol/100 mg progesteron) werd geëvalueerd bij 726 postmenopauzale vrouwen die deelgenomen hebben aan 1 studie in fase 3. Hiervan werden er 141 vrouwen behandeld met 1 mg oestradiol/100 mg progesteron en 135 kregen placebo. De endometriale veiligheid werd geëvalueerd bij 268 vrouwen gedurende een periode van 1 jaar.

Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie en bloedingspatronen.

Verlichting van menopauzale symptomen werd bereikt in de eerste paar weken van de behandeling. In een onderzoek van 12 weken verminderde 1 mg oestradiol/100 mg progesteron significant het aantal en de ernst van opvliegers t.o.v. placebo in weken 4 en 12.

In dit onderzoek werd amenorroe gemeld bij 82,6% van de vrouwen die 1 mg oestradiol/100 mg progesteron kregen in maanden 10 tot 12. Bloeding en/of doorbraakbloedingen werden gemeld in de groep met 1 mg oestradiol/100 mg progesteron door 30,1% van de vrouwen tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en door 17,4% van de vrouwen tijdens maanden 10 tot 12.

Endometriale veiligheid

De effecten van 1 mg oestradiol/100 mg progesteron (Bijuva) op het endometrium werden geëvalueerd in de 52 weken durende veiligheidsstudie. Tijdens de studie werden endometriumbiopsen geëvalueerd na 12 maanden of bij vervroegde stopzetting van de studie. Dit leverde 1 geval op van eenvoudige endometriumhyperplasie zonder atypie en geen van endometriumkanker bij vrouwen die Bijuva kregen (1 mg oestradiol/100 mg progesteroncapsules (N=1/268, 0,37%; 2-zijdige 95% BI: 1,83%). Er werden ook vier (4) gevallen van onregelmatig proliferatief endometrium gemeld voor Bijuva 1 mg oestradiol/100 mg progesteroncapsules.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zowel oraal geabsorbeerd oestradiol als progesteron ondergaat een firstpass-metabolisme.

Effect van voedsel

Gelijktijdig ingenomen voedsel verhoogt de absorptie (AUC) en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de progesteroncomponent van Bijuva ten opzichte van de toestand op de nuchtere maag bij toediening van een dosis van 100 mg. Gelijktijdige inname van voedsel had geen effect op de AUC van de oestradiolcomponent van Bijuva, maar de absorptie van oestradiol verliep sneller bij nuchtere maag dan bij een volle maag. Voedsel vergrootte de C_{max} en AUC van progesteron respectievelijk met 82% en 2,7 keer ten opzichte van de toestand met een nuchtere maag.

Na herhaalde toediening van Bijuva (oestradiol en progesteron)-capsules, 1 mg/100 mg **ingenomen op een volle maag**, is de t_{max} (de tijd waarin de concentratiepiek wordt bereikt) ongeveer 5 uur voor oestradiol en ongeveer 3 uur voor progesteron (zie tabel, hieronder). Steady state voor zowel de oestradiol- als progesteroncomponent van Bijuva, alsook de voornaamste metaboliet van oestradiol, oestron, wordt bereikt binnen zeven dagen.

Gemiddelde (SD) steady state farmacokinetische parameters na toediening van capsules met 1 mg oestradiol/100 mg progesteron bij gezonde postmenopauzale vrouwen (in gevoede toestand, aangepaste baseline, op dag 7)

Doseringsterkte (oestradiol/progesteron)	Bijuva 1 mg/100 mg Gemiddelde (SD)	
Oestradiol	N	
AUC _{0-τ} (pg·h/ml)	20	772,4 (384,1)
C _{max} (pg/ml)	20	42,27 (18,60)
C _{gem} (pg/ml)	19	33,99 (14,53)
C _{dal} (pg/ml)	20	28,63 (18,14)
t _{max} (h)	19	4,93 (4,97)
t _½ (h)*	19	26,47 (14,61)
Oestron		
AUC _{0-τ} (pg·h/ml)	20	4594 (2138)
C _{max} (pg/ml)	20	238,5 (100,4)
C _{gem} (pg/ml)	20	192,1 (89,43)
C _{dal} (pg/ml)	20	154,9 (81,42)
t _{max} (h)	20	5,45 (3,47)
t _½ (h)*	19	22,37 (7,64)
Progesteron		
AUC _{0-τ} (ng·h/ml)	20	18,05 (15,58)
C _{max} (ng/ml)	20	11,31 (23,10)
C _{gem} (ng/ml)	20	0,76 (0,65)
C _{dal} (ng/ml)	20	0,17 (0,15)
t _{max} (h)	20	2,64 (1,51)
t _½ (h)	18	9,98 (2,57)

*Effectieve t_½. Berekend als $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{accumulatieratio} / (\text{accumulatieratio} - 1))$ voor patiënten met accumulatieratio >1.

Afkortingen: AUC_{0-τ} = gebied onder de concentratie vs. tijdscurve binnen het doseringsinterval bij steady state, C_{gem} = gemiddelde concentratie bij steady state, C_{max} = concentratiepiek, SD = standaardafwijking, t_{max} = tijd tot concentratiepiek, t_½ = halfwaardetijd

Oestradiol

Oestradiol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de gastro-intestinale mucosa tijdens de orale absorptie en in de lever. Oraal oestradiol ondergaat een uitgebreid firstpass-metabolisme in de lever en heeft een absolute biobeschikbaarheid van 5% tot 10% van de toegediende dosis. Oraal oestradiol vertoont een dosis-proportionele farmacokinetiek over het dosisbereik tot 4 mg.

Gemicroniseerd progesteron

Oraal toegediend progesteron ondergaat een uitgebreid firstpass-metabolisme in de lever. De absolute biobeschikbaarheid van gemicroniseerd progesteron is niet bekend; de relatieve biobeschikbaarheid van oraal progesteron ten opzichte van intramusculair progesteron is ongeveer 10%. Gemicroniseerd progesteron vertoont een dosisproportionele farmacokinetiek van 100 en 300 mg.

Distributie

Oestradiol

Oestradiol bindt sterk aan eiwitten (ongeveer 95% tot 98%), zwak aan albumine of sterk aan geslachtshormoonbindend globuline, het voornaamste bindende eiwit.

Progesteron

Progesteron bindt zeer sterk aan serum eiwitten (ongeveer 97%). Ongeveer 17% van het circulerende progesteron bindt met hoge affiniteit aan transcortine en 80% met lage affiniteit aan albumine.

Eliminatie

Na herhaalde toediening van Bijuva (oestradiol en progesteron)-capsules, 1 mg/100 mg, was de halfwaardetijd van oestradiol ongeveer 26 uur. De halfwaardetijd van progesteron na herhaalde dosering was ongeveer 10 uur.

Metabolisme

Oestradiol

Oestradiol ondergaat een snelle biotransformatie in de lever en wordt voornamelijk omgezet in oestron en oestriol. Er is een dynamisch wederzijds conversiesysteem tussen oestradiol, oestron en oestransulfaat en oestradiolsulfaat, die beschouwd kunnen worden als zowel metabolieten en precursoren. Oestrogenen ondergaan ook een enterohepatische recirculatie via sulfaat- en glucuronideconjugatie in de lever, uitscheiding via de gal in de darm van conjugaten, en hydrolyse in de darm gevolgd door reabsorptie.

Progesteron

Progesteron wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever in pregnanediolen en pregnanolonen. Pregnanediolen en pregnanolonen worden in de lever geconjugeerd tot glucuronide- en sulfaatconjugaten.

Eliminatie

Oestradiol

Oestradiol, oestron en oestriol worden in de urine uitgescheiden samen met glucuronide- en sulfaatconjugaten.

Progesteron

De glucuronide- en sulfaatconjugaten van progesteronmetabolieten worden in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Estradiol is een bekende stof. Non-klinische studies leverden geen aanvullende gegevens op die relevant zijn voor de klinische veiligheid naast de gegevens die al in andere rubrieken van de SPC waren opgenomen.

Uit non-klinische gegevens voor progesteron kwam geen speciaal gevaar voor de mens naar voren op basis van conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit voor reproductie en ontwikkeling. Milieuriscobedoordelingsstudies hebben aangetoond dat estradiol en progesteron een risico kunnen vormen voor het aquatische milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Mono- en diglyceriden van vetzuren, middellange keten

Lauroylmacrogolglyceriden 32

Omhuiling van de capsule:

Gelatine

Gehydrolyseerd gelatine

Glycerine (E422)

Allurarood (E129)

Titaandioxide (E171)

De drukinkt (Opacode® Wit WB) bevat:

Propyleenglycol (E1520)

Titaandioxide (E171)

Polyvinylacetaatftalaat

Polyethyleenglycol (E1521)

Ammoniumhydroxide (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de blister in de omdoos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PCTFE – Aluminium blisterverpakking met 28 of 84 zachte gelatinecapsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Bijuva-capsules die niet meer nodig zijn, mogen niet weggegooid worden via afvalwater of het rioleringsysteem. De hormonaal actieve verbindingen in de capsule kunnen schadelijke effecten hebben als ze in het aquatische milieu terechtkomen. De capsules moeten teruggebracht worden naar een apotheek of op een andere veilige manier weggegooid worden volgens de lokale vereisten. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ierland Ltd
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane,
Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125821

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3 en 4.5: 2 januari 2024