

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bijuva 1 mg/100 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat: 1 mg oestradiol (onder de vorm van oestradiol hemihydraat) en 100 mg progesteron.

Hulpstoffen 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 mm x 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 elke dag zonder onderbreking worden ingenomen.

Neem elke avond één capsule met wat voedsel.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste 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 aanvatten. 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 om het even welk 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.

Pediatrie patiënten

Bijuva is niet geïndiceerd voor kinderen.

Wijze van toediening

Oraal

4.3 Contra-indicaties

- Bekende of vermoede borstkanker of in de anamnese;
- Bekende of vermoede oestrogenafhankelijke maligne tumoren (bv. endometriumkanker);
- Ongediagnosticeerde genitale bloeding;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Eerdere of huidige 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 geen normale waarden opleveren;
- Porfyrie;
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de 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 familiale anamnese afgenomen worden. Een lichamelijk onderzoek (ook van bekken en borsten) 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, ook met de geschikte beeldvormingshulpmiddelen, bv. mammografie, moeten

uitgevoerd worden in overeenstemming met de gangbare aanvaarde screeningpraktijk, aangepast aan de klinische noden van de betrokken persoon.

Aandoeningen die toezicht vereisen

Als 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 (uteriene fibroïden) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
- Hypertensie
- Leverstoornissen (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus
- 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 achteruitgang van de leverfunctie
- Significante verhoging van de bloeddruk
- Nieuwe aanvang 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. De gemelde toename van het risico op endometriumkanker bij oestrogeen monotherapie verhoogt met een factor 2 tot 12 t.o.v. niet-gebruikers, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog ten minste 10 jaar verhoogd blijven.

Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/28 dagencyclus of continue gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie bij niet-gehysectomiseerde vrouwen voorkomt het verhoogde risico dat geassocieerd wordt met een oestrogeen mono HST.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. Als de doorbraakbloedingen of spotting optreden na enige tijd op 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

De totaliteit aan gegevens toont een verhoogd risico op borstkanker aan bij vrouwen die oestrogeen-progestageencombinaties innemen of ook HST met alleen oestrogeen, afhankelijk van de duur van het HST-gebruik.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie

Het gerandomiseerde, placebocontroleerde onderzoek (Women's Health Initiative (WHI)) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken bevestigen dit hoger bevonden risico op borstkanker bij vrouwen die oestrogeen-progestageencombinaties gebruiken voor HST. Dit begint waarneembaar te worden na ongeveer 3 jaar (1-4 jaar) (zie rubriek 4.8).

Oestrogeenmonotherapie

In de studie WHI werd er 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 toch 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, verhogen de dichtheid in mammografische beelden, wat storend 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 zo'n voorval 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 erythematosus (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 opnieuw normaal beweegt.

- Bij vrouwen zonder eigen 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 trombofiel 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)

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken voor bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CAD die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie krijgen of HST met alleen oestrogeen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie

Het relatieve risico op CAD tijdens gebruik van gecombineerde oestrogeen + progestageen-HST is iets hoger. Aangezien de basiswaarde 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 na hysterectomie 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 hart- of nierdisfunctie nauwlettend geobserveerd worden. Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend opgevolgd worden tijdens oestrogeensubstitutie of hormonale substitutietherapie: er werden in dit geval zeldzame gevallen van grote stijgingen in plasmatriglyceriden gemeld die tot pancreatitis leidden.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen verhogen het gehalte aan thyroïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot een hogere concentratie aan circulerend totaal schildklierhormoon, gemeten a.h.v. aan proteïnen gebonden jood (PBI), T4-concentraties (door kolom of door radio-immunoassay) of T3-concentraties (door radioimmunoassay). T3-resine opname is

verlaagd, wat wijst op een verhoogde TBG. 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 corticosteroiden en geslachtssteroiden. De vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties veranderen niet. Andere plasmaproteïnen kunnen hoger zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

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

Hepatitis C

- Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

- Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine ; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. 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

Hormonale contraceptiva met oestrogenen bleken de plasmaconcentratie van lamotrigine significant te verlagen bij gelijktijdige toediening vanwege inductie van lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over toevallen verzwakken. Hoewel de mogelijke interactie tussen de hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet werd bestudeerd, wordt een vergelijkbare interactie verwacht, die kan leiden tot een afname van de toevalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Overige interacties

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol

Vrouwen die oestrogenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (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 gecontra-indiceerd 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 en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde ongewenste voorvallen 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 ongewenste voorvallen 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	Ze	Vaak	Soms	Zelden
--------	----	------	------	--------

Systeem/orgaanklassen	vaak ≥ 1/10	≥ 1/100, < 1/10	≥ 1/1.000, < 1/100	≥ 1/10.000 < 1/1.000
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Draaiduizeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hirsutisme	
Oogaandoeningen			Visusstoornissen	
Maagdarmsstelselaandoeningen		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	

MedDRA Systeem/orgaanklasse n	Ze er v a a k ≥ 1/10	V a a k ≥ 1/100, < 1/10	S o m s ≥ 1/1.000, < 1/100	Z e l d e n ≥ 1/10.000 < 1/1.000
			fosfatase in het bloed, stijging in aspartaataminotransferase, stijging in alanine-aminotransferase, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vochttretentie, Hyperlipidemie, Hyperfagie, Hyperurikemie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn	Musculoskeletale pijn, Pijn in de extremiteiten, gewrichtspijn, spierspasmen	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Borstkanker, cyste in de adnexa uteri	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, Hoofdpijn	Aandachtsstoornissen, Geheugenstoornissen, Migraine met aura, Paresthesie, Parosmie, Slaperigheid	
Psychische stoornissen			Slaapstoornissen, Abnormale dromen, Agitatie, Angst, Depressie, Slapeloosheid, Prikkelbaarheid, Stemmingwisselingen, Versterkt libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelighed in de borsten	Pijn in de borsten, bekkenpijn, baarmoederpijn/spasme, vaginale afscheiding, Vaginale	Borstaandoeningen (calcificaties, afscheiding, ongemak, zwelling, fibrocysteuse aandoening, tepelpijn, benigne borstneoplasma),	

MedDRA Systeem/orgaanklasse n	Ze er vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 < 1/1.000
		bloeding	Uteriene/Cervicale stoornissen (dysplasie, poliepen, cystes, uteriene bloeding, leiomyoom, uteriene poliepen, bloeding), Endometriale hypertrofie, abnormale biopsie, opvliegers, metrorragie, postmenopauzale bloeding, Vulvovaginale jeuk	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne, Alopecia	Droge huid, Jeuk, Uitslag, Telangiëctasie	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, Oppervlakkige tromboflebitis	

Risico op borstkanker

- Tot een verdubbeling van het risico op een diagnose van borstkanker wordt gemeld bij vrouwen die de 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.
- Het niveau 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

Leeftijdspanning (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:

- **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be
- **Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 endometriumbiopsies 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). De evenwichtstoestand voor zowel de oestradiol- als progesteroncomponent van Bijuva, alsook de voornaamste metaboliet van oestradiol, oestron, wordt bereikt binnen zeven dagen.

Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij evenwicht 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: $AUC_{0-\tau}$ = gebied onder de concentratie vs. tijdscurve binnen het doseringsinterval bij evenwicht, C_{gem} = gemiddelde concentratie bij evenwicht, C_{max} = concentratiepiek, SD = standaardafwijking, t_{max} = tijd tot concentratiepiek, $t_{1/2}$ = 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 verregaand aan serumeiwitten (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

Oestradiol is een bekende stof. Niet-klinische studies leverden geen aanvullende gegevens op die relevant zijn voor de klinische veiligheid naast de gegevens die al in andere rubrieken van de SKP zijn opgenomen.

Niet-klinische gegevens voor progesteron duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Milieurisicobeoordeling studies hebben aangetoond dat oestradiol en progesteron een risico kunnen vormen voor het waterige milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Middellange ketens van mono/diglyceriden
Lauroylmacrogolglyceriden 32

Omhulling van de capsule:

Gelatine, 200 Bloom
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 het buitenste doosje ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PCTFE – Aluminium blisterverpakkingen met 28 of 84 zachte gelatinecapsules.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu. (Zie rubriek 5.3)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BE582231

LU: 2021070140

1*84 capsules: 0911938

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/2021

Datum van laatste verlenging: 07/08/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025