

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 0,45 mg geconjugeerde oestrogenen en bazedoxifenacetaat, gelijk aan 20 mg bazedoxifen.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 96,9 mg sucrose (waarvan 0,7 mg sucrose als sucrosemonopalmitaat), 62,9 mg lactose (als monohydraat), 0,2 mg vloeibare maltitol, 0,0176 mg glucose en 0,0088 mg sorbitol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Roze, ovaalvormige tablet met gereguleerde afgifte, afmeting van 12 mm, met de inscriptie "0,45/20" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DUAVIVE (CE/BZA) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen met uterus (die minimaal 12 maanden geleden hun laatste menstruatie hebben gehad) voor wie behandeling met progestinebevattende therapie niet geschikt is.

Ervaring als behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste effectieve dosis gedurende een zo kort mogelijke periode te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis is 0,45 mg geconjugeerde oestrogenen (CE) en 20 mg basedoxifen (BZA) ingenomen als enkele orale tablet, eenmaal daags.

Een vergeten tablet dient zo snel mogelijk alsnog te worden ingenomen. De behandeling dient vervolgens te worden hervat als voorheen. Als meer dan één tablet is vergeten, mag alleen de meest recente tablet alsnog worden ingenomen. De patiënt mag geen dubbele dosis innemen om vergeten tabletten te compenseren.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

CE/BZA is niet onderzocht bij vrouwen ouder dan 75 jaar. Op basis van beschikbare gegevens is aanpassing van de dosis naar leeftijd niet nodig (zie rubriek 5.2). Ervaring met de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van CE/BZA is niet geëvalueerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Gebruik in deze doelgroep wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van CE/BZA zijn niet geëvalueerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Gebruik in deze doelgroep is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van CE/BZA bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

CE/BZA kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid, vermoeden of voorgeschiedenis van borstkanker.
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijvoorbeeld endometriumkanker).
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloeding.
- Niet-behandelde endometriumhyperplasie.
- Actieve of eerder doorgemaakte veneuze trombo-embolie (bijvoorbeeld diepveneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose).
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijvoorbeeld proteïne-C-, proteïne-S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4).
- Actieve of eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld myocardinfarct, beroerte).
- Acute leverziekte of een voorgeschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn.
- CE/BZA mag niet worden ingenomen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd of vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6 en 5.3).
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling postmenopauzale symptomen dient CE/BZA alleen te worden opgestart als de symptomen de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. In alle gevallen dient minimaal eenmaal per jaar een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen te worden gemaakt, en mag de

behandeling alleen worden voortgezet zo lang de voordelen opwegen tegen de risico's.

Vrouwen die CE/BZA innemen, dienen geen progestinen, extra oestrogenen of selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) te gebruiken.

DUAVIVE (CE/BZA) is niet onderzocht voor de behandeling van voortijdige menopauze.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met CE/BZA wordt gestart of voordat behandeling wordt hervat, dient een volledige persoonlijke en familiale anamnese te worden uitgevoerd. Lichamelijk onderzoek (waaronder gynaecologisch onderzoek en borstonderzoek) dient op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgen bij gebruik plaats te vinden. Tijdens de behandeling wordt periodiek medisch onderzoek aanbevolen, waarbij de frequentie en aard worden afgestemd op de individuele vrouw. De vrouwen dienen instructies te krijgen over welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie 'Borstkanker' hierna). Onderzoek, waaronder passend beeldvormend onderzoek zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd overeenkomstig de huidige screeningpraktijk, aangepast aan de klinische behoeften van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij supervisie nodig is

Als een van de volgende aandoeningen aanwezig is, eerder aanwezig is geweest en/of verergerd is tijdens zwangerschap of eerdere hormonale therapie, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Er dient rekening mee te worden gehouden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met CE/BZA. Dit geldt in het bijzonder voor:

- Leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hierna)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld eerstegraads erfelijke aanleg voor borstkanker
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus
- Voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hierna)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen voor onmiddellijk staken van de behandeling

De behandeling dient te worden gestaakt wanneer een contra-indicatie aan het licht komt (bijvoorbeeld veneuze trombo-embolie, beroerte of zwangerschap) en in de volgende gevallen:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante verhoging van de bloeddruk
- Voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Vrouwen bij wie de uterus intact is, hebben een verhoogd risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom wanneer gedurende langere perioden alleen oestrogenen worden toegediend. De gerapporteerde toename van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogeen kregen toegediend, varieert van 2 tot 12 maal hoger in vergelijking tot vrouwen die geen oestrogeen kregen toegediend, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis. Na het staken van de behandeling kan het risico ten minste 10 jaar verhoogd blijven. Vrouwen die CE/BZA innemen, dienen geen extra oestrogenen in te nemen omdat hierdoor het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom kan toenemen.

Toevoeging van bazedoxifen aan CE/BZA verlaagt het risico op endometriumhyperplasie, wat een voorbode van een endometriumcarcinoom kan zijn.

Tijdens de behandeling kunnen zich doorbraakbloedingen en spotting voordoen. Wanneer enige tijd na de start van de behandeling een doorbraakbloeding of spotting optreedt, of wanneer deze aanhoudt nadat de behandeling is gestaakt, dient de oorzaak hiervan te worden onderzocht. Dit houdt mogelijk ook afname van een endometriumbiopsie in om een endometriumaligniteit uit te sluiten.

Borstkanker

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

Het WHI-onderzoek (*Women's Health Initiative*) heeft geen verhoogd risico op borstkanker uitgewezen bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan en die werden behandeld met alleen oestrogeen.

Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker bij gebruiksters van HST met alleen oestrogeen dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestagencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extrarisico 10 jaar of langer

aanhouden.

In een observationeel onderzoek met een gemiddelde follow-up tijd van 22 maanden is aangetoond dat het risico op borstkanker bij gebruikers van CE/BZA in hetzelfde bereik zou kunnen liggen als bij gebruikers van oestrogeen-progestine-combinatiehormoontherapie. Het langetermijneffect van CE/BZA op het risico op borstkanker blijft onbekend (zie rubriek 5.1).

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan borstkanker.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die hormoonsubstitutie therapie (HST) met alleen oestrogeen gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Het effect van CE/BZA op het risico op ovariumcarcinoom is onbekend.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

In klinische onderzoeken van maximaal 2 jaar bij postmenopauzale vrouwen met CE/BZA zijn gevallen van VTE gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Wanneer een geval van VTE zich voordoet of indien een vermoeden van VTE bestaat, dient de behandeling met CE/BZA onmiddellijk te worden gestaakt.

Zowel SERM's (waaronder bazedoxifen) als oestrogenen verhogen het risico op VTE (zie rubriek 4.8).

Hormoontherapie wordt in verband gebracht met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontwikkelen van VTE. De kans op VTE is groter in het eerste jaar van behandeling met hormoonsubstitutie therapie (HST) dan in de periode daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE. Hormoontherapie kan dit risico verder verhogen. CE/BZA is bij deze patiënten daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operatieve ingreep, langdurige immobiliteit, 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, dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na een chirurgische ingreep te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden om behandeling met CE/BZA 4 tot 6 weken voorafgaand aan de ingreep tijdelijk te staken. De behandeling dient pas weer te worden hervat als de vrouw volledig gemobiliseerd is. Bovendien dient vrouwen die CE/BZA innemen te worden geadviseerd om tijdens reizen met perioden van langdurige immobiliteit regelmatig te bewegen.

Bij afwezigheid van een voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familieanamnese van trombose op jonge leeftijd, kan een screening worden aangeboden na zorgvuldige voorlichting over de beperkingen daarvan (slechts een deel van de trombofiele defecten komt bij screening aan het licht). Indien een trombofiele defect wordt aangetroffen dat segregiert met trombose bij familieleden of als het defect 'ernstig' is (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne-S- of proteïne-C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is hormoontherapie gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die al een chronische antistollingstherapie krijgen, dienen de voor- en nadelen van HST zorgvuldig te worden afgewogen.

Als VTE optreedt na het starten van de behandeling, of als een vermoeden van VTE bestaat, dient de behandeling met CE/BZA onmiddellijk te worden gestaakt. Vrouwen dient te worden verteld bij welke mogelijke symptomen van trombo-embolie (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu) ze onmiddellijk contact dienen op te nemen met hun arts.

Atherosclerose van de kransslagaderen

Uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij vrouwen met of zonder bestaande atherosclerose van de kransslagaderen die HST met alleen oestrogenen kregen, is geen beschermend effect tegen myocardinfarct gebleken. Uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is geen verhoogd risico op atherosclerose van de kransslagaderen gevonden bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan en die werden behandeld met alleen oestrogeen.

Ischemische beroerte

HST met alleen oestrogeen wordt in verband gebracht met een 1,5 maal hoger risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met leeftijd of tijd na menopauze. Aangezien het risico op een beroerte echter sterk afhankelijk is van leeftijd, zal het algehele risico op een beroerte bij vrouwen die HST krijgen naar verwachting stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

In een observationeel onderzoek met een gemiddelde follow-up tijd van 10-11 maanden is aangetoond dat het risico op een beroerte bij gebruikers van CE/BZA in hetzelfde bereik zou kunnen liggen als bij gebruikers van oestrogeen-progestine-combinatiehormoontherapie. Het langetermijneffect van CE/BZA op het risico op een beroerte blijft onbekend (zie rubriek 5.1).

Wanneer een beroerte zich voordoet of indien een vermoeden van een beroerte bestaat, dient de behandeling met CE/BZA onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Andere aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met hart- of nierdisfunctie dienen daarom nauwlettend te worden gevolgd tijdens de behandeling met CE/BZA.
- Patiënten met terminale nierinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd omdat het niveau van circulerende oestrogeenbestanddelen van CE/BZA naar verwachting hoger zal zijn. Gebruik van CE/BZA in deze doelgroep wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie dienen tijdens behandeling met oestrogenen nauwlettend te worden gevolgd omdat er zeldzame gevallen zijn gemeld van een sterke stijging van de plasmatriglyceriden die tot pancreatitis hebben geleid bij behandeling met oestrogenen in deze aandoening. CE/BZA is niet onderzocht bij vrouwen met triglyceridenuitgangswaarden >300 mg/dl (>3,4 mmol/l). In klinische onderzoeken van maximaal 2 jaar is CE/BZA in verband gebracht met een verhoging van de uitgangswaarde in de concentratie

serumtriglyceriden van ongeveer 16% in maand 12 en 20% in maand 24. Daarom moet jaarlijkse controle van de serumtriglyceridenspiegels worden overwogen.

- CE/BZA is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2) of een voorgeschiedenis van cholestatische geelzucht. Oestrogenen kunnen mogelijk slecht worden gemetaboliseerd bij vrouwen met afgenomen leverfunctie. Bij vrouwen met een anamnese van cholestatische geelzucht die in verband wordt gebracht met oestrogeengebruik in het verleden of met zwangerschap, dient voorzichtigheid te worden betracht. In het geval van een terugkeer van deze aandoening, dient behandeling met CE/BZA te worden gestaakt.
- Er is een 2- tot 4-voudige toename gemeld van het risico op galblaasziekte die operatief ingrijpen noodzakelijk maakt bij postmenopauzale vrouwen die oestrogenen krijgen toegediend (zie rubriek 4.8). Controleer patiënten die worden behandeld met CE/BZA nauwlettend op tekenen van ontwikkeling van galblaasziekte.
- Oestrogenen verhogen het thyroïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot verhoogde circulatie van het totaal schildklierhormoon, zoals gemeten aan de hand van eiwitgebonden jodium, T4-spiegels (door kolom- of door radioimmunoanalyse) of T3-spiegels (door radioimmunoanalyse). De opname van T3-resine is verlaagd als gevolg van het verhoogde TBG. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 veranderen niet. Andere bindingseiwitten in het serum kunnen stijgen, bijvoorbeeld corticoïdbindend globuline (CBG) en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot een stijging van de circulerende spiegels van respectievelijk corticosteroiden en geslachtssteroiden. De concentraties van vrij of biologisch actief hormoon veranderen niet. De concentraties van andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Oestrogeentherapie verbetert de cognitieve functie niet. Er is enig bewijs gevonden van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die starten met continue oestrogeentherapie na de leeftijd van 65 jaar.

Het effect van CE/BZA op het risico op dementie is onbekend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose, sucrose, glucose (in polydextrose en vloeibare maltitol) en sorbitol (in polydextrose).

Lactose, sucrose en glucose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat sorbitol, wat de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan beïnvloeden. Er dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van alle bronnen van sorbitol van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en voedselbronnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Resultaten uit een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dat is uitgevoerd met CE/BZA en uit interactieonderzoeken met CE of bazedoxifen als monotherapie zijn samengevat in het overzicht hierna.

Geconjugeerde oestrogenen

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoeken hebben aangetoond dat oestrogenen gedeeltelijk gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-enzymen, waaronder CYP3A4. In een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties had herhaalde toediening van 200 mg itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, echter minimale invloed op de farmacokinetiek van CE (zoals gemeten met oestron en equiline) en bazedoxifen, wanneer het samen met één dosis van 0,45 mg CE/20 mg BZA werd toegediend.

Het metabolisme van oestrogenen kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat deze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, zoals anticonvulsiva (bijvoorbeeld fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiemiddelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz). Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige remmers, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdehormonen worden gebruikt. Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen induceren. Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen leiden tot verminderde werkzaamheid en veranderingen in het uterine bloedingpatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten, is aangetoond dat ze, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend, de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen vanwege inductie van glucuronidering van lamotrigine. Dit kan het onder controle houden van epileptische aanvallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonsubstitutie therapie (HST) en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat er een vergelijkbare interactie met HST-producten bestaat, wat kan leiden tot een vermindering van het onder controle houden van epileptische aanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Bazedoxifen

Het metabolisme van bazedoxifen kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat deze urinedifosfaat-glucuronosyltransferasen (UGT's) induceren, zoals rifampicine, fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne, wat mogelijk leidt tot verlaagde systemische concentraties van bazedoxifen. Een verlaagde blootstelling aan bazedoxifen wordt mogelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op endometriumhyperplasie (zie rubriek 4.4).

Bazedoxifen wordt zo goed als niet gemetaboliseerd door cytochroom-P450(CYP)-gemedieerd metabolisme. Bazedoxifen veroorzaakt geen remming of inductie van de activiteiten van de belangrijkste CYP-iso-enzymen en heeft waarschijnlijk geen wisselwerking met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen via het CYP-gemedieerde metabolisme.

Er zijn geen significante farmacokinetische interacties opgetreden tussen bazedoxifen en de volgende geneesmiddelen: ibuprofen, atorvastatine en aziitromycine of een antacidum dat aluminium- en magnesiumhydroxide bevat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

CE/BZA is alleen voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen, en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van CE/BZA bij zwangere vrouwen. Bij vrouwen die tijdens behandeling met CE/BZA zwanger worden, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

De resultaten van het meeste epidemiologische onderzoek tot nu toe met betrekking tot onbedoelde blootstelling van de foetus aan oestrogenen laten geen teratogene of foetotoxische effecten zien.

In onderzoek met konijnen heeft toediening van alleen bazedoxifen reproductietoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Mogelijk risico voor mensen is onbekend.

Borstvoeding

CE/BZA is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of bazedoxifen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Detecteerbare hoeveelheden oestrogenen zijn aangetroffen in de melk van moeders die worden behandeld met CE. Toediening van oestrogenen aan moeders die borstvoeding geven heeft een verminderde kwantiteit en kwaliteit van de melk tot gevolg.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar het effect op de reproductie van de CE/BZA-combinatie.

In onderzoek met bazedoxifen bij ratten zijn negatieve gevolgen voor de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Mogelijk risico voor mensen is onbekend.

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

CE/BZA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In klinisch onderzoek met basedoxifen monotherapie is somnolentie gemeld als bijwerking. Patiënten dienen daarom te worden gewezen op mogelijke gevolgen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Bij patiënten die worden behandeld met basedoxifen monotherapie is in postmarketingrapporten melding gemaakt van visuele symptomen, zoals gereduceerd scherp zien of wazig zien. Als dergelijke symptomen zich voordoen, dienen patiënten geen voertuigen te besturen of machines te bedienen waarvoor nauwkeurige visuele waarneming is vereist totdat de symptomen zijn geweken, of totdat ze deze activiteiten op medisch advies veilig kunnen hervatten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerking is buikpijn. Dit treedt op bij meer dan 10% van de patiënten in klinische onderzoeken.

Ernstige veneuze trombo-embolische voorvallen kunnen zelden voorkomen (bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten).

Tabel met bijwerkingen

De volgende tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen die zijn waargenomen voor CE/BZA (n = 3.168) in placebogecontroleerd klinisch onderzoek. De bijwerkingen zijn als volgt gecategoriseerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden van bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginale candidiasis		
Bloedvataandoeningen				Veneuze trombo-embolische voorvallen (zoals longembolie, retinale veneuze trombose, diep-veneuze trombose en tromboflebitis)
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn	Obstipatie; diarree; misselijkheid		
Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen		
Onderzoeken		Bloedtriglyceriden verhoogd		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Risico op borstkanker

Het borstkankerrisico dat in verband wordt gebracht met gebruik van alleen oestrogenen is in diverse onderzoeken gedocumenteerd. Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST metalen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met een oestrogeen-progestageencombinatie. Het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4). Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken staan vermeld.

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio & 95% BI	Extra gevallen per 1.000 ET-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
CE alleen oestrogeen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*

* WHI-onderzoek bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op borstkanker is waargenomen

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27

Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met uterus

Het risico op endometriumkanker is ca. 5 op elke 1.000 vrouwen met een uterus die geen HST krijgen.

Bij vrouwen met een uterus wordt HST op basis van alleen oestrogeen niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumkanker doet toenemen (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de gebruiksduur en de dosis van alleen oestrogeen, varieerde de toename van het risico op endometriumkanker in epidemiologisch onderzoek van 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

CE/BZA bevat bazedoxifen, dat het risico op endometriumhyperplasie, een aandoening die zich bij gebruik van alleen oestrogeen kan voordoen, verlaagt (zie rubriek 4.4). Endometriumhyperplasie kan een voorbode zijn van endometriumkanker.

Ovariumcarcinoom

Gebruik van HST met alleen oestrogeen is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31-1,56). Dit leidt voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

In het onderzoek naar bazedoxifen voor de behandeling van osteoporose (gemiddelde leeftijd = 66,5 jaar), was het aantal VTE-voorvallen per 1000 vrouwjaren gedurende de onderzoeksperiode van 3 jaar 2,86 in de bazedoxifen (20 mg-)groep en 1,76 in de placebogroep en gedurende de onderzoeksperiode van 5 jaar 2,34 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,56 in de placebogroep. Na 7 jaar was het aantal VTE-gevallen per 1.000 vrouwjaren 2,06 in de bazedoxifen 20 mg-groep en 1,36 in de placebogroep.

Het is bekend dat oestrogenen het risico op VTE doen stijgen (zie rubriek 4.4). Het voorkomen van deze bijwerking is hoger in het eerste jaar van behandeling. Gegevens uit het grootste gerandomiseerde onderzoek worden hieronder weergegeven:

WHI-onderzoeken alleen oestrogeen-groep – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio & 95% BI	Extra gevallen per 1.000 ET gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* onderzoek bij vrouwen zonder uterus

Risico op ischemische beroerte

Behandeling met alleen oestrogeen wordt in verband gebracht met een 1,5 maal hoger relatief risico op ischemische beroerte. Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur. Aangezien het uitgangrisico echter sterk afhankelijk is van leeftijd, zal het algehele risico op een beroerte bij vrouwen met oestrogeentherapie stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4). Het extra risico op ischemische beroerte gedurende vijf jaar gebruik is bestudeerd in het grootste gerandomiseerde onderzoek bij vrouwen zonder uterus (WHI) in de leeftijd van 50-59 jaar.

WHI-onderzoeken gecombineerd – extra risico op ischemische beroerte* gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep gedurende 5 jaar	Risicoratio & 95% BI	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Er is geen differentiatie gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

Bijwerkingen gemeld voor CE en/of bazedoxifen monotherapie

De bijwerkingen zijn als volgt gecategoriseerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen waargenomen bij monotherapie met CE.

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie van optreden van bijwerkingen			
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Mogelijke groei van benigne meningioom; fibrocysteuze mastopathie	Vergroting van hepatische hemangiomen
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid	Angio-oedeem; anafylactische/ anafylactoïde reacties; urticaria	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Glucose-intolerantie	Exacerbatie van porfyrie; hypocalciëmie (bij patiënten met ziekten die kunnen leiden tot ernstige hypocalciëmie)
Psychische stoornissen		Dementie; depressie; stemmings-wisseling; veranderingen in libido	Prikkelbaarheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Migraine; hoofdpijn; duizeligheid; zenuwachtigheid	Exacerbatie van epilepsie	Exacerbatie van chorea
Oogaandoeningen		Intolerantie voor contactlenzen		
Hartaandoeningen			Myocardinfarct	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Exacerbatie van astma	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid	Pancreatitis; ischemische colitis; braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Hirsutisme; uitslag; pruritus; chloasma		Erythema multiforme; erythema nodosum
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie; beenkrampen			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn, -gevoeligheid, -vergroting, -afscheiding; leucorroe	Verandering in ectropion en secretie van de cervix	Bekkenpijn	
Onderzoeken	Veranderingen in gewicht (toename of afname)			Stijging van bloeddruk

Bijwerkingen geobserveerd bij monotherapie met basedoxifen

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie van optreden van bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		
Zenuwstelselaandoeningen		Somnolentie		
Oogaandoeningen			Retinale veneuze trombose	Gereduceerd scherpzien, wazig zien, fotopsie, gezichtsvelduitval, afgenomen gezichtsvermogen, droog oog, ooglidooedeem, blefarospasme, oogpijn en oogzwelling
Hartaandoeningen				Hartkloppingen
Bloedvat-aandoeningen	Opliegers		Diepveneuze trombose; tromboflebitis oppervlakkig	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Longembolie	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Droge mond		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, uitslag, pruritus		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen (waaronder kramp in been)			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem perifeer			
Onderzoeken		Verhoogde bloedtriglyceriden; verhoogde alanine-aminotransferase; verhoogde aspartaataminotransferase		

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

Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum. In het geval van overdosering wordt aanbevolen om de patiënt te controleren op tekenen en symptomen van bijwerkingen en dient onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling te worden ingesteld.

Symptomen van overdosering van geneesmiddelen met oestrogeen bij volwassenen en kinderen kunnen de volgende zijn: misselijkheid, braken, gevoeligheid van de borst, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid; onttrekkingsbloeding kan zich voordoen bij vrouwen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, oestrogenen, combinaties met andere geneesmiddelen, ATC-code: G03CC07

Werkingsmechanisme

CE/BZA paart CE aan de selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM), BZA, wat wordt gedefinieerd als een weefselafhankelijk oestrogeencomplex (TSEC, *tissue selective oestrogen complex*). De werkzame stoffen van CE zijn voornamelijk de sulfaatesters van oestron, equilinesulfaten en 17 α / β -oestradiol. Deze vervangen het verlies aan de eigen oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen, en verlichten de menopauzale symptomen. Omdat oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, zullen onbelemmerde oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en -kanker vergroten. De toevoeging van bazedoxifen, dat in de uterus als oestrogeenreceptorantagonist werkt, verkleint in grote mate het door oestrogeen geïnduceerde risico op endometriumhyperplasie bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid van CE/BZA is onderzocht bij 4.868 postmenopauzale vrouwen die deelnamen aan 5 fase 3-onderzoeken. Hiervan werden 1.585 vrouwen behandeld met CE 0,45 mg/BZA 20 mg en kregen 1.241 vrouwen een placebo. Langetermijnblootstelling aan CE/BZA gedurende maximaal 2 jaar is geëvalueerd; 3.322 vrouwen werden blootgesteld aan CE/BZA gedurende minimaal 1 jaar en 1.999 vrouwen zijn gedurende 2 jaar blootgesteld.

Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie en bloedingspatronen

Verlichting van menopauzale symptomen werd in de eerste paar weken van de behandeling bereikt. In een 12 weken durend onderzoek resulteerde behandeling met CE 0,45 mg/BZA 20 mg in een significante afname van het aantal en de ernst van de opvliegers, vergeleken met de placebogroep, in de weken 4 en 12.

In één onderzoek was amenorroe bij 97% van de vrouwen gemeld die CE 0,45 mg/BZA 20 mg kregen gedurende de maanden 10 tot 12. Onregelmatige bloedingen en/of spotting werden gemeld in de groep die CE 0,45 mg/BZA 20 mg kreeg door 7% van de vrouwen gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling en door 3% van de vrouwen gedurende de maanden 10-12.

In een ander onderzoek was amenorroe bij 96% van de vrouwen gemeld die CE 0,45 mg/BZA 20 mg kregen gedurende de maanden 10 tot 12. Onregelmatige bloedingen en/of spotting werden gemeld in de groep die CE 0,45 mg/BZA 20 mg kreeg door 8% van de vrouwen gedurende de eerste 3 maanden en door 4% van de vrouwen gedurende de maanden 10-12.

Borstdichtheid

CE 0,45 mg/BZA 20 mg liet vergelijkbare veranderingen in mammografische borstdichtheid zien in vergelijking met de placebo over een behandelingsperiode van 1 jaar.

Risico op borstkanker

In een observationeel onderzoek onder nieuwe gebruikers uit vijf grote Amerikaanse databases met verzekeringsclaims met een gemiddelde follow-up tijd van 22 maanden was het incidentiecijfer van borstkanker onder gebruikers van CE/BZA 27,21/10.000 persoonsjaren (95%-BI: 19,91; 34,51) gebaseerd op 55 gevallen. Het incidentiecijfer onder gebruikers van oestrogeen-progestine-combinatiehormoontherapie was 36,33/10.000 persoonsjaren (95%-BI: 30,42; 42,24) gebaseerd op 231 gevallen. Het langetermijneffect van CE/BZA op het risico op borstkanker blijft onbekend.

Risico op een beroerte

In een observationeel onderzoek onder nieuwe gebruikers uit vijf grote Amerikaanse databases met verzekeringsclaims met een gemiddelde follow-up tijd van 10-11 maanden was het incidentiecijfer van beroerte onder gebruikers van CE/BZA 14,04/10.000 persoonsjaren (95%-BI: 1,03; 27,05) gebaseerd op 15 gevallen. Het incidentiecijfer onder gebruikers van oestrogeen-progestine-combinatiehormoontherapie was 13,36/10.000 persoonsjaren (95%-BI: 7,11; 19,61) gebaseerd op 41 gevallen. Het langetermijneffect van CE/BZA op het risico op een beroerte blijft onbekend.

Effecten op de minerale botdichtheid (BMD)

In een onderzoek van 1 jaar liet CE 0,45 mg/BZA 20 mg een significant verschil zien ten opzichte van de uitgangswaarde in de BMD van de lumbale wervelkolom (+1,52%) in maand 12 vergeleken met placebo. Deze verandering in BMD was vergelijkbaar met de verandering die werd aangetoond met bazedoxifen 20 mg alleen (+1,35%) en kleiner dan de verandering die optrad met CE 0,45 mg/medroxyprogesteron 1,5 mg (+2,58%) in hetzelfde onderzoek.

Ouderen

Van het totale aantal vrouwen in klinische fase 3-onderzoeken die werden behandeld met CE/BZA 20 mg, was 2,4% (n=77) \geq 65 jaar. Er zijn geen totale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen vrouwen van $>$ 65 jaar en jongere vrouwen, maar grotere gevoeligheid van sommige oudere vrouwen kon niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met CE/BZA in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor 'behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen' (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische onderzoeken voor CE/BZA zijn uitgevoerd bij gezonde postmenopauzale vrouwen die een natuurlijke postmenopauze hadden bereikt of die bilaterale oöfrectomie hadden ondergaan.

Na herhaalde toediening van CE 0,45 mg/BZA 20 mg, zijn de gemiddelde *steady state* farmacokinetische parameters voor CE en bazedoxifen (naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron) hieronder samengevat.

Gemiddelde ± SD *steady state* farmacokinetische parameters (n=24)

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (uur)	AUC _{ss} (ng·uur/ml)
Bazedoxifen	6,9 ± 3,9	2,5 ± 2,1	71 ± 34
Naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron	2,6 ± 0,8	6,5 ± 1,6	35 ± 12

Absorptie

Na een enkelvoudige dosis CE/BZA, zijn bazedoxifen en het naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron geabsorbeerd met een t_{max} van respectievelijk ongeveer 2 uur en 8,5 uur. Als enkelvoudige doses CE 0,625 mg/BZA 20 mg werden toegediend tijdens een maaltijd met hoog vetgehalte, bleef bazedoxifen C_{max} ongewijzigd, maar steeg de oppervlakte onder de curve (AUC, *Area Under Curve*) met ongeveer 25%. Voedsel had weinig tot geen effect op de blootstelling aan CE.

CE/BZA kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Na toediening van alleen BZA werd een lineaire toename in de plasmaconcentraties waargenomen voor enkelvoudige doses van 0,5 mg tot 120 mg en meerdere dagelijkse doses van 1 mg tot 80 mg. De absolute biologische beschikbaarheid van BZA is ongeveer 6%.

CE is wateroplosbaar en wordt goed opgenomen uit het maag-darmstelsel na vrijkomen van het geneesmiddel uit de productformulering. Evenredigheid van de oestrogeendosis is onderzocht in twee CE-onderzoeken. Dosisevenredige stijgingen van zowel de AUC als de C_{max} zijn waargenomen in het dosisbereik van 0,3 mg tot 0,625 mg CE voor totaal (geconjugeerd plus niet-geconjugeerd) equiline, naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron, en naar uitgangswaarde aangepast niet-geconjugeerd oestron.

Distributie

De distributie van CE en bazedoxifen na toediening van CE/BZA is niet onderzocht.

Na intraveneuze toediening van een dosis van 3 mg BZA alleen was het distributievolume $14,7 \pm 3,9$ l/kg. BZA bindt in hoge mate (98% - 99%) aan plasma-eiwitten *in vitro*, maar bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG).

De distributie van exogene oestrogenen is vergelijkbaar met die van endogene oestrogenen. Oestrogenen worden over het hele lichaam gedistribueerd en komen in hogere concentraties voor in de doelorganen van het geslachtshormoon. Oestrogenen circuleren in de bloedbaan, grotendeels gebonden aan SHBG en albumine.

Biotransformatie

De metabole dispositie van CE en BZA, na toediening van CE/BZA, is niet onderzocht.

Circulerende oestrogenen bestaan in een dynamisch equilibrium van metabole omzetting. 17β -oestradiol wordt omkeerbaar omgezet in oestron en beiden kunnen worden omgezet in oestriol, de belangrijkste urinemetaboliet. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een significant deel van de circulerende oestrogenen in de vorm van sulfaatconjugaten, vooral oestransulfaat, dat dient als circulatiereservoir voor de vorming van actievere oestrogenen.

De metabole dispositie van bazedoxifen bij postmenopauzale vrouwen is bepaald na orale toediening van 20 mg radioactief-gelabeld BZA. BZA wordt extensief gemetaboliseerd bij vrouwen. Glucuronidering is de belangrijkste metabole route. Er is weinig tot geen cytochroom-P450-gemedieerd metabolisme. Bazedoxifen-5-glucuronide is de belangrijkste circulatiemetaboliet. De concentraties van deze glucuronide zijn ongeveer 10 maal hoger dan die van het onveranderde BZA in plasma.

Eliminatie

Na een enkele dosis CE/BZA wordt het naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron (dat CE voorstelt) geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 17 uur. BZA wordt geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. *Steady-state*-concentraties worden verkregen in de tweede week van een eenmaaldaagse toediening.

CE-bestanddelen, 17β -oestradiol, oestron en oestriol worden uitgescheiden in de urine, samen met glucuronide en sulfaatconjugaten.

De klaring van BZA is $0,4 \pm 0,1$ l/u/kg op basis van intraveneuze toediening. De belangrijkste excretieroute van radioactief-gelabelde BZA is via de ontlasting, en minder dan 1% van de dosis wordt geëlimineerd via de urine.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

De farmacokinetiek van CE/BZA is niet onderzocht bij vrouwen ouder dan 75 jaar.

De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 20 mg BZA werd onderzocht in een onderzoek met 26 gezonde postmenopauzale vrouwen. Gemiddeld lieten vrouwen van 65 tot 74 jaar (n=8) een 1,5-voudige toename in AUC zien vergeleken met vrouwen van 51 tot 64 jaar (n=8), en vrouwen >75 jaar (n=8) lieten een 2,6-voudige toename in AUC zien. Deze toename hangt zeer waarschijnlijk samen met leeftijdgebonden veranderingen in leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van CE/BZA is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar (n=5) voor bazedoxifen als monotherapie van patiënten met matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min). Er werd een enkelvoudige dosis van 20 mg BZA toegediend aan deze patiënten. Verwaarloosbare (<1%) hoeveelheden BZA werden geëlimineerd in urine. Verminderde nierfunctie had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van bazedoxifen.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van CE/BZA is niet onderzocht bij vrouwen met afgenomen leverfunctie.

De dispositie van een enkele dosis van 20 mg bazedoxifen werd vergeleken bij vrouwen met afgenomen leverfunctie (Child-Pugh-klasse A [n=6], B [n=6] en C [n=6]) en vrouwen met normale leverfunctie [n=18]). Gemiddeld vertoonden vrouwen met verminderde leverfunctie een 4,3-voudige toename van AUC vergeleken met de controlegroep. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet verder geëvalueerd bij vrouwen met verminderde leverfunctie. Gebruik van CE/BZA in deze doelgroep is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Body Mass Index (BMI)

Uit een farmacokinetisch onderzoek (n=24) bleek de BMI weinig invloed te hebben op de systemische blootstelling aan CE en BZA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniteit, mutageniteit en afgenomen vruchtbaarheid van CE/BZA. De volgende gegevens zijn gebaseerd op bevindingen uit onderzoeken met bazedoxifen.

In carcinogeniteitsonderzoeken van 6 maanden met transgene muizen was een verhoogde incidentie van benigne ovariële granulosaceltumoren in vrouwelijke muizen die 150 of 500 mg/kg/dag kregen toegediend. Systemische blootstelling (AUC) aan bazedoxifen was in deze groepen 35 en 69 keer hoger dan die bij postmenopauzale vrouwen die 20 mg/dag gedurende 14 dagen kregen toegediend.

In een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek met ratten werd een verhoogde incidentie van benigne ovariële granulosaceltumoren waargenomen bij vrouwelijke ratten bij dieetconcentraties van 0,03% en 0,1%. Systemische blootstelling (AUC) aan bazedoxifen was in deze groepen 2,6 en 6,6 keer hoger dan die werd waargenomen bij postmenopauzale vrouwen die 20 mg/dag gedurende 14 dagen kregen toegediend.

De observatie van benigne ovariële granulosaceltumoren bij vrouwelijke muizen en ratten die bazedoxifen kregen toegediend is een klasse-effect van SERM's gerelateerd aan de farmacologie bij knaagdieren wanneer deze behandeld werden tijdens hun reproductieve levens, wanneer hun eierstokken functioneel zijn en reageren op hormonale stimulatie.

Bazedoxifen veroorzaakte voor mannelijke ratten specifieke nefropathieën (corticomedullaire nefrocalcinose en verergerde spontane chronische progressieve nefropathie) en daarmee gepaard gaande adenomen en carcinomen bij blootstellingsratio's van 0,05 tot 4 keer en dosisratio's, gebaseerd op oppervlaktegebied (mg/m²), van ongeveer 0,6 tot 22 keer de klinische dosis van 20 mg. Deze bevindingen worden beschouwd als specifiek voor ratten en als waarschijnlijk niet relevant voor de mens. Niercelcarcinomen werden waargenomen in een onderzoek van 18 maanden naar het effect op de botten bij oude cynomolgusapen bij wie oöfrectomie is uitgevoerd, bij blootstellingsratio's van 0,05 tot 16,3 keer en dosisratio's, gebaseerd op oppervlaktegebied (mg/m²), van ongeveer 0,2 tot 24 keer de klinische dosis van 20 mg. Het is bekend dat deze tumoren voorkomen bij oude niet-menselijke primaten en ze werden beschouwd als spontaan bij oude apen en als niet relevant voor mensen.

BZA was niet genotoxisch of mutageen in een reeks van testen, waaronder *in vitro* bacteriële omgekeerde mutatietest, *in vitro* voorwaartse mutatietest met zoogdiercellen op de thymidinekinase (TK⁺/-) locus in L5178Y lymfoomcellen van muizen, *in vitro* chromosoom aberratietest in CHO-cellen (Chinese hamster ovariumcellen), en *in vivo* microkerntest bij muizen.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de reproductietoxiciteit en afgenomen vruchtbaarheid van CE/BZA. De volgende gegevens zijn gebaseerd op bevindingen uit onderzoeken met BZA.

In onderzoeken met BZA bij konijnen waren abortus en verhoogde incidentie van anomalieën van het hart (ventriculair septumdefect) en van het skeletstelsel (vertraging in ossificatie, misvormde of verkeerd uitgelijnde botten, voornamelijk van de wervelkolom en schedel) bij foetussen aanwezig bij maternaal toxische doses van $\geq 0,5$ mg/kg/dag (1,5 keer de blootstelling bij mensen). Behandeling van ratten met BZA in maternaal toxische doses van ≥ 1 mg/kg/dag ($\geq 0,4$ keer de dosis voor mensen op basis van lichaamsoppervlak) resulteerde in minder levende foetussen en/of lager lichaamsgewicht van de foetussen. Er werden geen ontwikkelingsanomalieën van de foetussen waargenomen.

Vrouwelijke ratten kregen dagelijkse doses van 0,3 tot 30 mg/kg (0,15 tot 14,6 keer de menselijke dosis op basis van lichaamsoppervlakte, mg/m² [20 mg/kg dosering bij mensen is 12,3 mg/m²]) vóór en tijdens het paren met onbehandelde mannetjes. Oestrogene cycli en vruchtbaarheid werden nadelig beïnvloed in alle met bazedoxifen behandelde groepen vrouwtjes.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern geconjugeerde oestrogenen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Cellulosepoeder
Hypromellose 2208 (100.000 mPa*s) (E464)
Magnesiumstearaat
Calciumfosfaat

Inerte vulstofomhulling

Sucrose
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa*s) (E464)
Hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E464)
Macrogol (400)

Bazedoxifen actieve omhulling

Sucrose
Hypromellose 2910 (3 mPa*s) (E464)
Sucrose monopalmitaat
Ascorbinezuur

Kleuromhulling

Hypromellose 2910 (6 mPa*s) (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (400)
Rood ijzeroxide (E172)

Heldere omhulling

Hydroxyethylcellulose
Povidon (E1201)
Polydextrose (E1200) (bevat glucose en sorbitol)
Vloeibare maltitol
Poloxameer 188

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Hypromellose 2910 (6 mPa*s)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening van de blisterverpakking binnen 60 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/Aclar/PVC met 28 tabletten met gereguleerde afgifte. Elke blisterverpakking zit in een afgesloten aluminiumfolie blistersachet met een zuurstofabsorbeerder.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/14/960/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2014
Datum van laatste verlenging: 11 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

24F24