

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 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 bazedoxifen (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 indicatie voor het gebruik 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 één 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 trombotische 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
- Cholelithiase
- 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 endometriummaligntiteit 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.

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

### 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 ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), 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 trombofiel 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).

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

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 radioimmuunbepaling) of T3-spiegels (door radioimmuunbepaling). 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, totale lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

### 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 basedoxifen 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 bloedingspatroon.

## 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 azitromycine 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 bazedoxifen 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 bazedoxifen 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 met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met een oestrogeen-progestagencombinatie. 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.

#### VS WHI alleen oestrogeen (ET)-groep – extra risico op borstkanker na 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 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/m<sup>2</sup>)

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/m<sup>2</sup>)

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/m<sup>2</sup>)

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 basedoxifen 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; stemmingswisseling; 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

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie van optreden van bijwerkingen			
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie; beenkrampen			
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen	Borstpijn, -gevoeligheid, -vergroting, -afscheiding; leucorroë	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 oogzwellling
Hartaandoeningen				Hartkloppingen
Bloedvat-aandoeningen	Opvliegers		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			

Systeem/orgaan- klasse	Frequentie van optreden van bijwerkingen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken		Verhoogde bloedtriglyceriden; verhoogde alanine- aminotransferase; verhoogde aspartaatamino- transferase		

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **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 $\alpha$ / $\beta$ -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 basedoxifen, 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/BZA20 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.

### 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 pediatrich 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 oöforectomie 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 $\pm$ SD *steady state* farmacokinetische parameters (n=24)

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (uur)	AUC <sub>ss</sub> (ng·uur/ml)
Bazedoxifen	6,9 $\pm$ 3,9	2,5 $\pm$ 2,1	71 $\pm$ 34
Naar uitgangswaarde aangepast totaal oestron	2,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 1,6	35 $\pm$ 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.  $17\beta$ -oestradiol wordt omkeerbaar omgezet in oestron en beiden kunnen worden omgezet in oestriol, de belangrijkste urinemetabooliet. 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 circulatiemetabooliet. 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,  $17\beta$ -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 basedoxifen 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 basedoxifen.

### Verminderde leverfunctie

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

De dispositie van een enkele dosis van 20 mg basedoxifen 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 basedoxifen.

In carcinogeniteitsonderzoeken van 6 maanden met transgene muizen was een verhoogde incidentie van benigne ovariële granulosa-cel tumoren in vrouwelijke muizen die 150 of 500 mg/kg/dag kregen toegediend. Systemische blootstelling (AUC) aan basedoxifen 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 carcinogeniteitonderzoek met ratten werd een verhoogde incidentie van benigne ovariële granulosa-cel-tumoren waargenomen bij vrouwelijke ratten bij diëetconcentraties 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 granulosa-cel-tumoren 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), 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 oöforectomie is uitgevoerd, bij blootstellingsratio's van 0,05 tot 16,3 keer en dosisratio's, gebaseerd op oppervlaktegebied ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), 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  $\geq 0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$  (1,5 keer de blootstelling bij mensen). Behandeling van ratten met BZA in maternaal toxische doses van  $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$  ( $\geq 0,4$  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  $\text{mg}/\text{kg}$  (0,15 tot 14,6 keer de menselijke dosis op basis van lichaamsoppervlakte,  $\text{mg}/\text{m}^2$  [20  $\text{mg}/\text{kg}$  dosering bij mensen is 12,3  $\text{mg}/\text{m}^2$ ]) 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.

## **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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING//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**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
County Kildare  
Ierland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: lactose, sucrose, polydextrose en vloeibare maltitol. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten met gereguleerde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWE(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
**Tablet in zijn geheel doorslikken.**  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
**Na opening van de blisterverpakking binnen 60 dagen gebruiken.**

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/960/001 28 tabletten

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

DUAVIVE 0,45/20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifen

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: lactose, sucrose, polydextrose en vloeibare maltitol. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten met gereguleerde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSW(E)N**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
**Tablet in zijn geheel doorslikken.**  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
**Na opening van de blisterverpakking binnen 60 dagen gebruiken.**

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/960/001 28 tabletten

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifen

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **DUAVIVE 0,45 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte geconjugeerde oestrogenen/bazedoxifen**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is DUAVIVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is DUAVIVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

DUAVIVE is een geneesmiddel dat twee werkzame stoffen bevat: geconjugeerde oestrogenen en bazedoxifen. Geconjugeerde oestrogenen behoren tot de groep geneesmiddelen genaamd hormoonsubstitutie therapie (HST). Bazedoxifen behoort tot een groep niet-hormonale geneesmiddelen genaamd selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's).

DUAVIVE wordt gebruikt door vrouwen na de overgang die een intacte baarmoeder (uterus) hebben en die in de voorgaande 12 maanden geen natuurlijke menstruatie hebben gehad.

DUAVIVE wordt gebruikt voor:

##### Verlichting van symptomen die na de overgang optreden

Tijdens de overgang neemt de aanmaak van oestrogeen in het lichaam van de vrouw af. Dit kan symptomen veroorzaken zoals het warm worden van gezicht, nek en borst ('opvliegers'). DUAVIVE verlicht deze symptomen na de overgang. U krijgt dit geneesmiddel alleen voorgeschreven als de klachten uw dagelijkse routine ernstig belemmeren en uw arts bepaalt dat andere typen HST niet geschikt zijn voor u.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Medische voorgeschiedenis en regelmatige controles**

Het gebruik van DUAVIVE brengt risico's met zich mee die moeten worden meegewogen bij de beslissing met dit geneesmiddel te starten dan wel het gebruik voort te zetten.

Er is geen ervaring met de behandeling met DUAVIVE van vrouwen die te vroeg in de overgang zijn gekomen (wegens eierstokfalen door bijv. beschadiging of verwijdering van de eierstokken).

Voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, zal uw arts u vragen naar uw medische voorgeschiedenis

en die van uw familie. Uw arts kan besluiten een lichamelijk onderzoek uit te voeren. Dit kan een onderzoek van uw borsten en/of een inwendig onderzoek zijn, indien nodig, of als u speciale aandachtspunten heeft. Informeer uw arts over eventuele medische problemen of ziekten.

Als u eenmaal met dit geneesmiddel bent gestart, moet u regelmatig uw arts bezoeken voor controle (ten minste eenmaal per jaar). Bij deze controles moet u met uw arts de voordelen en risico's van voortzetting van het gebruik van DUAVIVE bespreken. U wordt aangeraden om:

- regelmatig een borstsonderzoek (mammografie) en een baarmoederhalsuitstrijkje te laten uitvoeren, zoals aangeraden door uw arts;
- regelmatig uw borsten te controleren op veranderingen zoals deukjes in de huid, veranderingen aan de tepel, of knobbels die u kunt zien of voelen.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u borstkanker heeft of heeft gehad, of als borstkanker bij u wordt vermoed.
- Als u kanker heeft of heeft gehad die gevoelig is voor oestrogenen, zoals kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium), of als er een vermoeden is dat u dit heeft.
- Als u onlangs vaginale bloedingen heeft gehad waarvan de oorzaak niet is vastgesteld door uw arts.
- Als u abnormale verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) heeft en u hiervoor niet wordt behandeld.
- Als u een bloedstolsel in een ader (trombose) heeft of heeft gehad, zoals in de benen (diepveneuze trombose), de longen (longembolie) of de ogen (retinale veneuze trombose).
- Als u een bloedstollingsziekte heeft (zoals proteïne-C-tekort, proteïne-S-tekort of antitrombinetekort).
- Als u een ziekte heeft of heeft gehad die wordt veroorzaakt door bloedstolsels in de slagaderen, zoals een hartaanval, beroerte of beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris).
- Als u een leverziekte heeft of heeft gehad en de uitslagen van uw leverfunctietests nog niet genormaliseerd zijn.
- Als u zwanger bent of zwanger kunt worden of borstvoeding geeft.
- Als u een zeldzame stoornis van het bloed heeft, genaamd porfyrie, die in families wordt doorgegeven (geërfd).

Als u twijfelt over een van bovenvermelde punten, **bespreek deze dan met uw arts** voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Als een van bovenvermelde aandoeningen zich voor het eerst voordoet terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u het gebruik onmiddellijk staken en uw arts raadplegen.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt als u ooit één van de volgende aandoeningen heeft gehad, omdat deze kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met DUAVIVE. In dat geval moet u zich vaker voor controle bij uw arts melden.

- Fibromen (goedaardige bindweefselgezwellen) in de baarmoeder.
- Groei van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder (endometriose) of een geschiedenis van overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie).
- Een verhoogd risico op het ontstaan van bloedstolsels [zie “Bloedstolsels in een ader (trombose)”].
- Een verhoogd risico op het krijgen van een vorm van kanker die gevoelig is voor oestrogenen (zoals het hebben van een moeder, zus of grootmoeder die borstkanker heeft gehad).
- Hoge bloeddruk.



- Een leveraandoening, zoals een goedaardig gezwel van de lever.
- Diabetes.
- Galstenen.
- Migraine of ernstige hoofdpijn.
- Een zeldzame ziekte van het immuunsysteem die veel organen van het lichaam kan aantasten (systemische lupus erythematosus, SLE).
- Epileptische aanvallen (insulten).
- Astma.
- Een ziekte die het trommelvlies en het gehoor aantast (otosclerose).
- Hoog vetgehalte in uw bloed (triglyceriden in het bloed).
- Vasthouden van vocht door hart- of nieraandoeningen.

### **Stop met het gebruik van DUAVIVE en raadpleeg onmiddellijk een arts**

Als u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- Eén van de aandoeningen die zijn vermeld onder ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’.
- Uw huid of uw oogwit wordt geel (geelzucht). Dit kunnen symptomen van een leverziekte zijn.
- Uw bloeddruk stijgt aanzienlijk (symptomen kunnen zijn hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid).
- Migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt.
- U wordt zwanger.
- U merkt symptomen van een bloedstolsel op, zoals pijnlijke zwelling en roodheid van de benen, plotselinge pijn op de borst of moeilijk ademen. Zie ‘Bloedstolsels in een ader (trombose)’ voor meer informatie.

### **DUAVIVE en kanker**

#### **Overmatige verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)**

Dit geneesmiddel bevat geconjugeerde oestrogenen en bazedoxifen, en wordt gebruikt voor de behandeling van vrouwen met een intacte uterus (baarmoeder).

Wanneer u DUAVIVE gebruikt, mag u geen extra oestrogenen gebruiken omdat hierdoor het risico op endometriumhyperplasie kan toenemen.

Als u onverwacht een vaginale bloeding krijgt, **moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.**

#### **Borstkanker**

Uit onderzoek is gebleken dat het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HST) met alleen oestrogenen het risico op borstkanker verhoogt. Dit extra risico hangt af van hoe lang u HST gebruikt. Het extra risico treedt op na 3 jaar gebruik. Na stoppen met HST zal het extra risico weer afnemen, maar als u meer dan 5 jaar HST heeft gebruikt, kan het extrarisico nog 10 jaar of langer aanhouden.

Het effect van DUAVIVE op het risico op borstkanker is niet bekend.

**Onderzoek regelmatig uw borsten. Raadpleeg zo snel mogelijk een arts als u veranderingen opmerkt, zoals:**

- deukjes in de huid
- veranderingen in de tepel
- knobbeltjes die u kunt zien of voelen

## **Eierstokkanker (ovariumkanker)**

Eierstokkanker is zeldzaam – veel zeldzamer dan borstkanker. Er is een lichte toename gemeld in het risico op eierstokkanker bij het gebruik van oestrogeen HST.

Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Van de vrouwen tussen de 50 en 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen ongeveer 2 op de 2.000 in een periode van 5 jaar de diagnose eierstokkanker. Onder de vrouwen die gedurende 5 jaar HST hebben gebruikt, zijn er ongeveer 3 gevallen per 2.000 gebruiksters (d.w.z. ongeveer 1 extra geval). Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt.

Het effect van DUAVIVE op het risico op eierstokkanker is onbekend.

## **DUAVIVE en uw hart of bloedcirculatie**

### **Bloedstolsels in een ader (trombose)**

DUAVIVE kan het risico op het ontstaan van bloedstolsels doen stijgen.

Behandeling met alleen oestrogeen en bazedoxifen monotherapie vergroten het risico op bloedstolsels in aderen (ook wel diepveneuze trombose of DVT genoemd), vooral tijdens het eerste jaar dat u deze geneesmiddelen gebruikt.

Bloedstolsels kunnen ernstig zijn, en als een bloedstolsel in de longen komt, kan dit pijn op de borst, kortademigheid, flauwvallen en zelfs de dood tot gevolg hebben.

Aangezien de kans dat u een bloedstolsel in uw aderen krijgt toeneemt met de leeftijd en als een van de volgende omstandigheden op u van toepassing is, dient u uw arts onmiddellijk op de hoogte te brengen:

- als u lange tijd niet in staat bent te lopen vanwege een grote operatie, verwonding of aandoening (zie ook rubriek 3, ‘U moet een operatie ondergaan’)
- als u ernstig overgewicht heeft (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>).
- als u een probleem heeft met de bloedstolling waarvoor langdurige behandeling met een geneesmiddel ter voorkoming van bloedstolsels nodig is.
- als een van uw nauwe verwanten ooit een bloedstolsel in een been, long of ander orgaan heeft gehad.
- als u systemische lupus erythematosus (SLE) heeft.
- als u kanker heeft.

Neem voordat u dit geneesmiddel inneemt contact op met uw arts **als één van deze omstandigheden op u van toepassing is.**

### **Hartaandoening (hartaanval)**

Het is niet bewezen dat HST een hartaanval voorkomt. Uit gegevens uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is geen verhoogd risico op atherosclerose van de kransslagaderen gebleken bij vrouwen zonder baarmoeder die een therapie met alleen oestrogenen krijgen.

### **Beroerte**

Het risico op een beroerte is ongeveer 1,5 keer hoger bij HST-gebruiksters dan bij niet-gebruiksters. Het aantal extra gevallen van beroerte ten gevolge van HST-gebruik neemt toe met de leeftijd.

Van de vrouwen vanaf 50 jaar oud die geen HST gebruiken, krijgt over een periode van 5 jaar naar verwachting gemiddeld 8 op de 1.000 een beroerte. Van de vrouwen vanaf 50 jaar oud die wel HST gebruiken, zullen er over een periode van 5 jaar 11 gevallen op de 1.000 gebruiksters zijn (d.w.z. 3 extra gevallen).

Het effect van DUAVIVE op het risico op een beroerte is niet bekend.

Andere omstandigheden die het risico op een beroerte verhogen zijn:

- ouder worden
- hoge bloeddruk
- roken
- te veel alcohol drinken
- een onregelmatige hartslag

### **U moet een operatie ondergaan**

Als u een operatie moet ondergaan, vertel de chirurg dan dat u DUAVIVE gebruikt. Om het risico op een bloedstolsel te verlagen, kan het nodig zijn dat u 4 tot 6 weken voorafgaand aan de operatie stopt met het gebruik van DUAVIVE (zie “Bloedstolsels in een ader”). Uw arts zal u vertellen wanneer u de behandeling kunt hervatten.

Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Andere aandoeningen**

Als u een van de volgende aandoeningen heeft, moet uw arts extra controles uitvoeren:

- nierproblemen
- reeds bestaand hoog vetgehalte in uw bloed (triglyceriden in het bloed)
- leverproblemen
- astma
- epileptische aanvallen (insulten)
- migraine
- systemische lupus erythematosus (SLE, een zeldzame ziekte van het immuunsysteem die veel organen van het lichaam kan aantasten)
- vocht vasthouden

Oestrogeentherapie voorkomt geen geheugenverlies. Er is bewijs gevonden van een hoger risico op geheugenverlies bij vrouwen die starten met continue oestrogeentherapie na de leeftijd van 65 jaar. Vraag hierover advies aan uw arts.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast DUAVIVE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen het effect van DUAVIVE beïnvloeden. Dit kan leiden tot onregelmatige bloeding. Dit is van toepassing op de volgende geneesmiddelen:

- Geneesmiddelen voor epilepsie (zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine);
- Geneesmiddelen voor tuberculose (zoals rifampicine, rifabutine);
- Geneesmiddelen voor hiv-infectie (zoals nevirapine, efavirenz, ritonavir en nelfinavir);
- Kruidenmiddelen die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door vrouwen na de overgang. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

DUAVIVE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Als u zich slaperig voelt na het gebruik van dit geneesmiddel, moet u geen voertuigen besturen of machines bedienen.

Van het bazedoxifenbestanddeel in dit geneesmiddel is melding gemaakt dat het problemen met het gezichtsvermogen veroorzaakt, zoals wazig zien. Als dit gebeurt, moet u geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat uw arts u vertelt dat u dit veilig kunt doen.

## **DUAVIVE bevat lactose, sucrose, vloeibare maltitol, glucose en sorbitol**

Als uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie voor bepaalde suikers heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat 0,0088 mg sorbitol in elke tablet.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw arts zal een zo laag mogelijke dosering voor een zo kort mogelijke periode voorschrijven om uw klachten te verminderen. Raadpleeg uw arts indien u denkt dat deze dosis te sterk of niet sterk genoeg is.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal per dag.  
Neem de tablet in zijn geheel in met een glas water.

U kunt de tablet op elk willekeurig tijdstip innemen, met of zonder voedsel. Het wordt echter aangeraden om de tablet elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen omdat u dan minder snel een dosis zult vergeten.

U moet net zo lang doorgaan met het gebruiken van dit geneesmiddel als uw arts voorschrijft. Dit geneesmiddel werkt alleen als u het dagelijks volgens voorschrift van de arts gebruikt.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg uw arts of apotheker.

Als u te veel tabletten inneemt, kunt u misselijk worden of braken. U kunt last krijgen van gevoeligheid in de borst, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid of een korte cyclus van vaginale bloeding.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een tablet bent vergeten in te nemen, neemt deze dan alsnog in zodra u eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor de volgende tablet, sla de vergeten tablet dan over en neem alleen de volgende tablet op het normale tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Neem contact op met uw arts als u besluit te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel voor het einde van de voorgeschreven kuur.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Stop met het gebruik van DUAVIVE en raadpleeg onmiddellijk een arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:**

**Soms:** komt voor bij maximaal 1 op de 100 personen

- U krijgt migraineachtige hoofdpijn, of ernstige hoofdpijn.

**Zelden:** komt voor bij minder dan 1 op de 1000 personen

- Symptomen van een bloedstolsel, zoals pijnlijke zwelling en roodheid van de benen, plotselinge pijn op de borst of moeilijk ademen.
- Symptomen van een bloedstolsel in het oog (retinale vene), zoals een verstoord gezichtsvermogen aan één kant, waaronder verlies van gezichtsvermogen, pijn en zwelling van het oog vooral indien dit plotseling optreedt.
- Een ernstige allergische reactie. Mogelijke symptomen zijn plotselinge piepende ademhaling en pijn of beklemmend gevoel op de borst, zwelling van de oogleden, gezicht, lippen, mond, tong of keel, moeilijk ademen, flauwvallen.
- Gezwollen ogen, neus, lippen, mond, tong of keel, moeite met ademen, ernstige duizeligheid of flauwvallen, huiduitslag (symptomen van angio-oedeem).
- Symptomen van een alvleesklierontsteking, zoals ernstige pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar uw rug en gepaard gaat met zwelling van de buik, koorts, misselijkheid en braken.
- Plotseling opkomende buikpijn en helderrood bloed in de ontlasting, met of zonder diarree, door een plotselinge afsluiting van een slagader die de ingewanden van bloed voorziet (ischemische colitis)
- Een hartaanval - symptomen zijn meestal pijn, waaronder pijn op de borst, uitstralend naar de kaken, nek en bovenarm. Behalve dat u pijn heeft, kunt u zich zweterig, kortademig, vermoeid, misselijk en flauw voelen.

**Zeer zelden:** komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen

- Een aanzienlijke stijging in uw bloeddruk (mogelijke symptomen zijn hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid).
- Erythema multiforme: mogelijke symptomen zijn huiduitslag met rozerode vlekken vooral op de handpalmen of voetzolen, mogelijk met blaarvorming. U kunt ook zweren in de mond, ogen of geslachtsorganen hebben of koorts hebben.

**Niet bekend:** frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Andere oogreacties (vonken of lichtflitsen zien, vernauwd gezichtsveld, en zwelling van het oog of het ooglid)

#### Andere bijwerkingen

**Zeer vaak:** komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- Buikpijn

**Vaak:** komt voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- Spierspasmen (waaronder beenkrampen)
- Verstopping
- Diarree

- Misselijkheid
- Spruw (vaginale schimmelinfectie)
- Verhoging van bloedtriglyceriden (vetstoffen in het bloed)

**Soms:** komt voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- Galblaasaandoening (bijvoorbeeld galstenen, ontsteking van de galblaas (cholecystitis))

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens gebruik van alleen geconjugeerde oestrogenen en/of alleen bazedoxifen (de werkzame bestanddelen in dit geneesmiddel), en kunnen zich ook bij dit geneesmiddel voordoen:

**Zeer vaak:** komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- Opvliegers
- Spierkrampen
- Zichtbare zwelling van het gezicht, de handen, benen, voeten of enkels (perifeer oedeem)

**Vaak:** komt voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- Pijn, gevoeligheid of zwelling van de borsten
- Vocht uit de tepels
- Gewrichtspijn
- Haaruitval (alopecia)
- Veranderingen in gewicht (stijging of daling)
- Verhoogde leverenzymen (vastgesteld in leverfunctietesten)
- Droge mond
- Slaperig voelen
- Galbulten (urticaria)
- Huiduitslag
- Jeuk

**Soms:** komt voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- Vaginale ontsteking
- Vaginale afscheiding
- Erosie van de baarmoederhals vastgesteld bij medisch onderzoek
- Bloedstolsel in een beenader
- Bloedstolsel in de longen
- Bloedstolsel in een ader achter het oog (retinale vene) wat tot verlies van gezichtsvermogen kan leiden
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Migraine
- Duizeligheid
- Stemningswisselingen
- Zenuwachtigheid
- Depressie
- Geheugenverlies (dementie)
- Veranderde belangstelling voor seks (toegenomen of afgenomen libido)
- Verkleuring van de huid in het gezicht of andere delen van het lichaam
- Toegenomen haargroei
- Moeite met dragen van contactlenzen

**Zelden:** komt voor bij minder dan 1 op de 1000 personen

- Bekkenpijn
- Veranderingen in borstweefsel
- Braken
- Geprikkeld voelen

- Effect op de manier waarop uw bloedsuikerspiegel (glucose) wordt gecontroleerd, zoals stijging van glucosespiegel in het bloed
- Verergering van astma
- Verergering van epilepsie (insulten)
- Groei van goedaardig meningeoom, een goedaardig gezwell in het hersenvlies of ruggenmerg

**Zeer zelden:** komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen

- Pijnlijke rode bulten op de huid
- Verergering van chorea (een bestaande neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door onwillekeurige spastische bewegingen van het lichaam)
- Vergroting van hepatisch hemangioom, een goedaardige tumor in de lever
- Laag calciumgehalte in het bloed (hypocalciëmie); symptomen ontbreken vaak, maar bij ernstige hypocalciëmie kunt u zich moe voelen, algeheel onwel, gedeprimeerd en kunt u uitgedroogd raken. Dit kan gepaard gaan met pijn in de botten en buik. Nierstenen kunnen ontstaan die ernstige pijn veroorzaken midden op de rug (nierkoliek).
- Verergering van porfyrie, een zeldzame aandoening van het bloed die in families wordt doorgegeven (geërfd).

**Niet bekend:** frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Hartkloppingen (bewustzijn van uw hartslag)
- Droge ogen, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte, gezichtsverlies, ooglidkramp (abnormaal, onvrijwillig knipperen of kramp van de oogleden)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de blisterverpakking binnen 60 dagen gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn geconjugeerde oestrogenen en bazedoxifen. Elke tablet bevat

0,45 mg geconjugeerde oestrogenen en bazedoxifenacetaat, dit komt overeen met 20 mg bazedoxifen.

De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, sucrose, sucrosemonopalmitaat, polydextrose (E1200, bevat glucose en sorbitol) en vloeibare maltitol (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, cellulosepoeder, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, magnesiumstearaat, ascorbinezuur, hypromellose (E464), povidon (E1201), poloxameer 188, calciumfosfaat, titaandioxide (E171), macrogol (400), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol (E1520).

### **Hoe ziet DUAVIVE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De DUAVIVE-tablet van 0,45 mg/20 mg met gereguleerde afgifte is een roze, ovaalvormige tablet met de inscriptie "0,45/20" aan één zijde.

De tabletten met gereguleerde afgifte worden geleverd in blisterverpakkingen van PVC/Aclar/PVC met 28 tabletten.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell Newbridge, County Kildare, Ierland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België / Belgique / Belgien**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тен: +359 2 970 4333

#### **Luxembourg / Luxemburg**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Česká Republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **Magyarország**

Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

#### **Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

#### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0



**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel.: +34 91 591 12 79

**France**

Pfizer  
Tel +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3336407

**Κύπρος**

Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvijā**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel:+48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited,  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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