

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Velbienne 1 mg/2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat: oestradiolvaleraat 1,0 mg (equivalent aan 0,764 mg oestradiol) en diënogest 2,0 mg.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 58,22 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet. Tabletten zijn lichtroze en rond met een diameter van ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) voor symptomen van oestrogeentekort bij postmenopauzale vrouwen minstens 1 jaar na de laatste menstruatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe Velbienne starten?

Vrouwen die geen hormonale substitutietherapie (HST) innemen of vrouwen die veranderen van een ander continu gecombineerd HST-product, kunnen de behandeling om het even wanneer starten.

Vrouwen die veranderen van een continu, sequentieel HST-schema, moeten beginnen de dag na beëindiging van het vorige schema.

Vrouwen die veranderen van een cyclisch HST-schema, moeten beginnen de dag na de behandelingsvrije periode.

Dosering

Inname van één tablet per dag. Elke blisterverpakking bevat tabletten voor 28 dagen behandeling.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met wat vloeistof. De behandeling is continu, wat betekent dat de volgende verpakking meteen volgt zonder onderbreking. De tabletten worden bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen. Als een tablet wordt vergeten, moet ze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als er meer dan 24 uur zijn verlopen, hoeft geen extra tablet te worden ingenomen. Als er meerdere tabletten werden vergeten, kan een bloeding optreden.

Bij het starten en voortzetten van een behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste doeltreffende dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode (zie ook rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Velbienne is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat de dosering moet worden aangepast bij oudere patiënten. Voor vrouwen van 65 jaar of ouder, zie rubriek 4.4.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Velbienne is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. **Velbienne** is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Velbienne is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Uit de beschikbare gegevens blijkt niet dat de dosering moet worden aangepast in deze patiëntenpopulatie.

4.3 Contra-indicaties

- Diagnose of voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker;
- Bekende of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijv. endometriumkanker);
- Onverklaarde genitale bloeding;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) nu of in het verleden;
- Bekende trombofilie (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leverziekte of voorgeschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietests nog niet normaal zijn geworden;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (oestradiolvaleraat en/of diënogest) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST enkel worden gestart voor symptomen die negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen moeten de risico's en de voordelen minstens één keer per jaar zorgvuldig worden geëvalueerd en mag de HST enkel worden voortgezet zolang de gunstige effecten opwegen tegen het risico.

De gegevens over het risico van HST bij de behandeling van een premature menopauze zijn beperkt. Gezien het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenverhouding bij die vrouwen echter gunstiger kunnen zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voor het starten of hervatten van een hormonale substitutietherapie moet een volledige persoonlijke en familiale medische anamnese worden afgenomen. Er moet een lichamelijk onderzoek (met inbegrip van een onderzoek van het bekken en de borsten) worden uitgevoerd op geleide van de

anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen bij gebruik. Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard van die check-ups hangen af van elke vrouw afzonderlijk. Vrouwen moeten de raad krijgen om veranderingen in hun borsten te rapporteren aan hun arts of verpleegkundige (zie verder 'Borstkanker'). Onderzoeken met inbegrip van geschikte beeldvormende technieken, bijvoorbeeld een mammografie moeten worden uitgevoerd conform de thans aanvaarde screeningpraktijk, aangepast volgens de klinische noden van de vrouw in kwestie.

Aandoeningen die supervisie vergen

Als de vrouw een van de volgende aandoeningen vertoont of vroeger heeft gehad en/of als die is verergerd tijdens een zwangerschap of een vroegere hormoontherapie, moet de patiënte nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die aandoeningen weer de kop zouden kunnen opsteken of zouden kunnen verergeren tijdens behandeling met **Velbienne**, in het bijzonder:

- Een leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolie (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads verwante met borstkanker
- Hypertensie
- Leverziekte (bijv. leveradenoma)
- Diabetes mellitus met of zonder vaataantasting
- Cholelithiase
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen voor onmiddellijke stopzetting van de behandeling:

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

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk
- ontstaan van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom als oestrogenen alleen worden toegediend gedurende een lange periode. De gerapporteerde stijging van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, is 2- tot 12-maal hoger dan bij vrouwen die geen oestrogenen gebruiken, afhankelijk van de duur van behandeling en de dosering van het oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen /cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met een oestrogeen en een progestageen bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen voorkomt de stijging van het risico die wordt gezien met een HST met alleen oestrogenen.
- Een doorbraakbloeding en spotting kunnen optreden tijdens de eerste maanden van de

behandeling. Als een doorbraakbloeding of spotting optreedt als de patiënte al enige tijd wordt behandeld, of aanhoudt na stopzetting van de behandeling, moet de reden daarvan worden opgezocht. Eventueel moet daarvoor een endometriumbiopsie worden uitgevoerd om endometriumkanker uit te sluiten.

Borstkanker

Alle beschikbare gegevens tonen een verhoogd risico op borstkanker wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken of wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het HST gebruik.

Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen

Het Women's Health Initiative (WHI), een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen voor HST. Dat risico wordt duidelijk na ongeveer 3 (1-4) jaar (zie rubriek 4.8).

Behandeling met alleen oestrogenen

Het WHI heeft geen hoger risico op borstkanker vastgesteld bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met enkel oestrogenen gebruikten. Observationale studies rapporteerden meestal een lichte stijging van het risico op een diagnose van borstkanker; dat risico is echter merkbaar lager dan bij gebruiksters van een combinatie van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse toonden aan dat na het stoppen van de behandeling het grotere risico met de tijd zal afnemen en dat de tijd die nodig is om terug te keren naar het basisrisico afhangt van de duur van voorafgaand gebruik van HST. Als HST langer dan 5 jaar wordt ingenomen, kan het risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van de mammografische beelden, wat negatieve invloed kan hebben op de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel minder frequent dan borstkanker.

Epidemiologische gegevens van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die een HST met alleen oestrogenen of een combinatie van een oestrogeen en een progestageen innemen. Die stijging wordt duidelijk binnen 5 jaar gebruik en vermindert geleidelijk na stopzetting van de behandeling.

Sommige andere studies waaronder het WHI wijzen erop dat het gebruik van een gecombineerde HST gepaard kan gaan met een soortgelijk of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

Een HST verhoogt het risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie, met factor 1,3-3. Dat risico is hoger tijdens het eerste jaar van de HST dan later (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofilie lopen een hoger risico op VTE en een HST kan dat risico nog verhogen. Daarom is een HST gecontra-indiceerd bij die patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, een grote operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartale periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataders bij VTE.

Zoals altijd na een operatie moeten profylactische maatregelen worden overwogen om een VTE na de operatie te voorkomen. Als de patiënte lang zal worden geïmmobiliseerd na een electieve chirurgie, wordt aanbevolen de HST 4 tot 6 weken op voorhand stop te zetten. De behandeling mag pas worden hervat als de vrouw weer volledig kan bewegen.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE die echter een eerstegraads verwante hebben met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan een screening worden aangeboden na zorgvuldige informatie over de beperkingen ervan (bij screening wordt slechts een beperkt aantal trombofiele defecten gedetecteerd).

Als een trombofiele defect wordt vastgesteld dat segregiert met trombose bij familieleden, of als het defect "ernstig" is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is een HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die een chronische antistollingstherapie krijgen, moet de risico-batenverhouding van het gebruik van HST zorgvuldig worden geëvalueerd.

Als een VTE ontstaat na het starten van de behandeling, moet het geneesmiddel worden stopgezet. De patiënten moeten de raad krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze symptomen opmerken die te wijten zouden kunnen zijn aan een trombo-embolie (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

Coronair arterieel lijden

Volgens gerandomiseerde, gecontroleerde studies beschermt een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen vrouwen met of zonder een bestaand coronair arterieel lijden niet tegen een myocardinfarct.

Combinatietherapie met een oestrogeen en een progestageen

Het relatieve risico op coronair arterieel lijden tijdens gebruik van een gecombineerde HST met een oestrogeen en een progestageen stijgt licht. Aangezien het basale absolute risico op coronair arterieel lijden sterk afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronair arterieel lijden als gevolg van gebruik van een oestrogeen-progestageen zeer laag bij gezonde vrouwen die dicht bij de menopauze zijn, maar het aantal zal stijgen met de leeftijd.

Alleen een oestrogeen

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen verhoogd risico op coronair arterieel lijden vastgesteld bij gehysterectomiseerde vrouwen die enkel een behandeling met oestrogenen kregen.

Ischemisch CVA

Een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen en een behandeling met alleen oestrogenen verhogen het risico op een ischemisch CVA met hoogstens factor 1,5. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verlopen sinds de menopauze. Maar doordat het initiële risico op CVA sterk leeftijdsgebonden is, zal het totale risico op een CVA bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiënten met een hart- of nieraandoening zorgvuldig worden gevolgd. Patiënten met terminaal nierfalen moeten nauwgezet worden gevolgd aangezien de concentratie van circulerende werkzame stoffen van

oestradiolvaleraat en diënogest allicht zal stijgen.

- Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een oestrogene- of hormoonsubstitutietherapie omdat in die situatie zeldzame gevallen van sterke stijging van de plasmatriglyceriden leidende tot pancreatitis zijn gerapporteerd met een oestrogeentherapie.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen verhogen thyroïdbindende globuline (TBG), wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van schildklierhormonen te oordelen naar het eiwitgebonden jodium (PBI), de concentratie van T4 (bij kolom- of radioimmunoassay) of T3 (bij radio-immunoassay). De T3-resineopname daalt door de stijging van TBG. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 veranderen niet. Ook kunnen de serumconcentraties van andere bindingseiwitten stijgen: corticoïdbindende globuline (CBG) en sekshormoonbindende globuline (SHBG), waardoor de serumconcentraties van respectievelijk corticosteroiden en geslachtshormonen stijgen. De vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties veranderen niet. Ook andere plasmaproteïnen kunnen stijgen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een hoger risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of HST met enkel oestrogenen starten na de leeftijd van 65 jaar.

Bij vrouwen met een hereditair angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir die ook ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenebevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, hadden een transaminase (ALAT-) waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. (Zie rubriek4.5.)

Waarschuwingen over hulpstoffen

De tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De bijsluiter van concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Velbienne

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie):

Het metabolisme van oestrogenen en diënogest kan toenemen bij concomiterend gebruik van stoffen die geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, vooral cytochroom P450-enzymen, induceren, zoals anti-epileptica (bijv. barbituraten, fenytoïne, primidone, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van het oestrogeen en diënogest leiden tot een zwakker effect en veranderingen van het baarmoederbloedingsprofiel.

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling waargenomen worden. Maximale enzyminductie wordt in het algemeen bereikt na een paar weken. Na het stopzetten van de behandeling kan de enzyminductie tot 4 weken aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van HIV proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of diënogest of van beide verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn. Daarom moet de bijsluiters van de concomitante geneesmiddelen tegen HIV/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen en eventuele daarmee samenhangende aanbevelingen te identificeren.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en pompelmoessap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of diënogest of van beide verhogen.

Effect van hormonale substitutietherapie met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen als gevolg van de inductie van de lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over de toevallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonsubstitutietherapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat er een vergelijkbare interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de controle over de toevallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Farmacodynamische interacties

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

Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-) verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij

gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

Andere vormen van interactie

Interactie met laboratoriumtesten

Het gebruik van geslachtssteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, zoals biochemische parameters van vb. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfuncties, plasmaspiegels van dragerproteïnen zoals het corticosteroid bindend globuline alsook fracties lipiden/lipoproteïnen, parameters van het koolhydraat metabolisme en coagulatieparameters en fibrinolyse. Over het algemeen blijven de veranderingen binnen de normale grenswaarden van het laboratorium. Voor meer informatie, zie rubriek 4.4 "Andere aandoeningen".

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Velbienne is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met **Velbienne**, moet de behandeling meteen worden stopgezet.

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over aan diënogest blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit die te wijten zou kunnen zijn aan de progestagene effecten van diënogest (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend. De meeste epidemiologische studies tot nog toe betreffende onopzettelijke foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en andere progestagenen wijzen niet op teratogene of foetotoxische effecten.

Borstvoeding

Velbienne is niet geïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg werden geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel (systeem-/orgaanklasse MedDRA v. 8.0) geeft de frequenties weer van de bijwerkingen van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg. Die frequenties zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen die werden geregistreerd in 4 klinische fase III-studies (n = 538 vrouwen) en die minstens mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling met oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg.

Systeem-/orgaanklasse MedDRA v. 8.0	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename
Psychische stoornissen		Depressie Anorexia nervosa Agressie Slaperigheid

		Slapeloosheid Zenuwachtigheid Anorgasmie Verminderde libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesie Hyperkinesie
Bloedvataandoeningen		Veneuze trombose (pijn in het been) Tromboflebitis Hypertensie Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Buikpijn Diarree Braken Constipatie Flatulentie Droge mond
Lever- en galaandoeningen		Galwegpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		Psoriasis Acne Pruritus Meer zweten Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn Krampen in de benen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoeder-/vaginale bloeding met inbegrip van spotting (onregelmatige bloedingen, verdwijnen gewoonlijk bij voortzetten van de behandeling) Pijn in de borsten Warmteopwellingen	Endometriumaandoening Vaginale candidiasis Dysmenorroe Genitale jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Veralgemeend oedeem Oedeem van het gezicht Oedeem Vermoeidheid

Risico op borstkanker

Een tot 2-maal hoger risico op een diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen innamen gedurende meer dan 5 jaar.

Het verhoogd risico bij gebruiksters van enkel oestrogenen is lager dan het risico bij gebruiksters van een combinatie van oestrogenen en progestagenen.

Het risico hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).

Absolute risicoschattingen op basis van resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies (MWS) worden gepresenteerd.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

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

Leeftijd bij de start van HST (jaar)	Incidentie van extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit een HST hebben gebruikt, over een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risicoverhouding	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar gebruik
HST met alleen oestrogenen			
50	13,3	1,2	2,7
Combinatie van oestrogenen en progestagenen			
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van de basale incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²)			
Opmerking: Doordat de onderliggende incidentie van borstkanker in de EU verschilt van land tot land, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.			

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

Leeftijd bij de start van HST (jaar)	*Incidentie van extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit een HST hebben gebruikt, over een periode van 10 jaar (50-59 jaar)*	Risicoverhouding	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar gebruik
HST met alleen oestrogenen			
50	26,6	1,3	7,1
Combinatie van oestrogenen en progestagenen			
50	26,6	1,8	20,8
* Afgeleid van de basale incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²)			
Opmerking: Doordat de onderliggende incidentie van borstkanker in de EU verschilt van land tot land, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.			

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

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over 5 jaar (95% BI)
Alleen oestrogeen (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
Oestrogeen & progestageen (CEE + MPA)¹			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE: geconjugeerde paardenoestrogenen. MPA: medroxyprogesteronacetaat			
* WHI studie bij vrouwen zonder baarmoeder: bij die vrouwen werd geen hoger risico op			

borstkanker vastgesteld

¹ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, werd geen verhoogd risico gezien tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van een HST met alleen oestrogenen niet aanbevolen omdat dat het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van enkel oestrogenen en de dosering van het oestrogeen bedroeg het hogere risico op endometriumkanker in epidemiologische studies 5 tot 55 extra gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan een behandeling met enkel oestrogenen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dat verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het gebruik van een gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende vijf jaar het risico op endometriumkanker niet (RR 1,0, (0,8-1,2)).

Ovariumkanker

Het gebruik van een HST met alleen oestrogenen of een combinatie van een oestrogeen en een progestageen werd in verband gebracht met een iets hoger risico op het krijgen van een diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die tijdens de studie een HST gebruikten, dan bij vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56).

Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die een HST innemen gedurende 5 jaar, resulteert dat in 1 extra geval per 2.000 gebruiksters.

Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST verhoogt het relatieve risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie, met factor 1,3 tot 3. De kans op optreden van een VTE is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van het WHI worden gepresenteerd.

WHI-studies - extra risico op VTE bij gebruik gedurende 5 jaar

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters
Alleen orale oestrogenen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Combinatie van orale oestrogenen en progestagenen			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder			

Risico op coronair arterieel lijden

Het risico op coronair arterieel lijden is licht verhoogd bij gebruiksters ouder dan 60 jaar van een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch CVA

Het gebruik van enkel oestrogenen of van oestrogenen en progestagenen verhoogt het relatieve risico op ischemisch CVA met een factor tot 1,5. Het risico op een hemorragisch CVA stijgt niet tijdens gebruik van HST.

Dat relatieve risico hangt niet af van de leeftijd of de duur van het gebruik, maar doordat het basale risico sterk leeftijdsgebonden is, zal het totale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI-studies gecombineerd - extra risico op ischemisch CVA* tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters (95% BI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
*er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA			

Er zijn nog andere bijwerkingen gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen/progestagenen:

- galblaaslijden
- huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- waarschijnlijke dementie boven de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4)

Bij vrouwen met een erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem uitlokken of verergeren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Onderzoek op het gebied van acute toxiciteit heeft uitgewezen dat er geen risico op acute toxiciteit te verwachten is, zelfs bij onopzettelijke inname van een veelvoud van de therapeutische dosis. Een overdosering kan nausea en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen kan een dervingsbloeding optreden. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03FA.

Oestradiolvaleraat

Het actief bestanddeel, synthetisch 17β -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogeen humaan oestradiol. Het compenseert voor het verlies van oestrogenproductie bij gemenopauzeerde vrouwen en verlicht de menopauzale symptomen.

Diënogest

Het actief bestandsdeel is een nortestosteronderivaat met een *in vitro* affiniteit voor de progestageenreceptor die 10-30 maal kleiner is in vergelijking met andere synthetische progestagenen. *In vivo* gegevens bij dieren hebben een sterke progestagene activiteit aangetoond. Diënogest heeft *in vivo* geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde activiteit. Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen oestrogenen zonder progestagenen het risico op endometriumhyperplasie en -kanker. Toevoeging van een progestageen verlaagt het risico op endometriumhyperplasie aanmerkelijk bij toediening van oestrogenen bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen.

Informatie van klinische studies

- Een verlichting van de menopauzale symptomen werd verkregen tijdens de eerste weken van de behandeling.
- Amenorroe werd gezien bij 89% van de vrouwen tijdens de maanden 10-12 van behandeling. Doorbraakbloedingen en/of spotting zijn opgetreden bij 27,1% van de vrouwen tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en bij 11% tijdens de maanden 10-12 van behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Oestradiolvaleraat

Absorptie

Na orale toediening wordt oestradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Oestradiolvaleraat wordt tijdens de absorptie door het darmslijmvlies of tijdens de eerste passage in de lever gesplitst in oestradiol en valerinezuur.

De piekserumoestradiolconcentraties van 21 pg/ml worden bereikt ongeveer 6 uur na eenmalige toediening van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg.

Distributie

Oestradiol wordt niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Slechts ongeveer 1-2% van de circulerende hoeveelheid oestradiol is aanwezig als vrij steroid, 40-45% is gebonden aan SHBG. Het ogenschijnlijke distributievolume van oestradiol na een enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 L/kg.

Biotransformatie

Na splitsing in oestradiol en valerinezuur ontstaan het natuurlijk oestradiol en zijn metabolieten oestron en oestriol. Valerinezuur wordt zeer snel gemetaboliseerd. Na orale toediening is zowat 3-6% van de dosis direct biologisch beschikbaar als oestradiol.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van het circulerende oestradiol is ongeveer 90 minuten. De situatie is echter anders na orale toediening. Door de grote hoeveelheid circulerende oestrogensulfaten en glucuroniden en de enterohepatische recirculatie is de terminale halfwaardetijd van oestradiol na orale toediening een afspiegeling van een samengestelde parameter die afhankelijk is van al deze

processen, en bedraagt dan ongeveer 13–20 uur. De metabolieten worden grotendeels uitgescheiden in de urine, slechts ongeveer 10% wordt met de stoelgang uitgescheiden.

Evenwichtssituatie

Na dagelijkse inname van het geneesmiddel stijgen de serumconcentraties met ongeveer factor 2,2. Na 4-7 dagen behandeling wordt een evenwichtstoestand bereikt. De dal-, de maximale en de gemiddelde oestradiolserumconcentraties in evenwichtstoestand zijn respectievelijk 21 pg/ml, 43 pg/ml en 33 pg/ml. De farmacokinetiek van oestradiol wordt beïnvloed door de SHBG-spiegel.

- Diënogest

Absorptie

Per os toegediend diënogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. De piekserumconcentraties van 49 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na eenmalige inname van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van diënogest correleert met de dosis binnen een spreiding van 1-8 mg.

Distributie

Diënogest bindt zich aan serumalbumine en niet aan sekshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdbindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie van het geneesmiddel is vrij steroid, 90% is niet-specifiek gebonden aan albumine. Het ogenschijnlijke distributievolume (Vd/F) van diënogest bij postmenopauzale vrouwen is 51 liter.

Biotransformatie

Diënogest wordt bijna volledig gemetaboliseerd door de bekende wegen van het steroidmetabolisme (hydroxylering, conjugatie) voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden snel uitgescheiden zodat diënogest de belangrijkste fractie in het plasma is, verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de circulerende, van diënogest afgeleide verbindingen. De totale klaring na de intraveneuze toediening van 3H-diënogest werd berekend op 5,1 L/u.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van DNG is 10,5 uur bij postmenopauzale vrouwen na toediening van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg. Diënogest wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden. De metabolieten worden na orale toediening van 0,1 mg/kg ongeveer in een 3:1-verhouding uitgescheiden in de urine en de feces. De halfwaardetijd van excretie van urinaire metabolieten is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd, het merendeel daarvan binnen de eerste 24 uur, hoofdzakelijk via de urine.

Evenwichtssituatie

Na dagelijkse inname stijgen de serumconcentraties van het geneesmiddel met ongeveer factor 1,3 en wordt een evenwichtstoestand bereikt na 3-4 dagen behandeling. De farmacokinetiek van diënogest na herhaalde toediening van oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg kan worden voorspeld op grond van de farmacokinetiek na toediening van één enkele dosis. De dal-, maximale en gemiddelde DNG-serumconcentraties in evenwichtstoestand zijn respectievelijk 10 ng/ml, 63 ng/ml en 25 ng/ml. De farmacokinetiek van diënogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel.

Er is geen farmacokinetische informatie voorhanden over oestradiolvaleraat 1 mg/diënogest 2 mg bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Oestradiolvaleraat: Het toxiciteitsprofiel van oestradiol is goed bekend. Er zijn geen gegevens van preklinisch veiligheidsonderzoek die relevant zijn voor de voorschrijver, buiten wat wordt beschreven in andere rubrieken van de SPK.

Diënogest: Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige toediening, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit op de voortplanting en ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Gepregelatiniseerd maiszetmeel

Povidon K30 (E1201)

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PVDC/aluminium.

Geleverd in dozen met 28, 3 x 28 of 6 x 28 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE504497

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/01/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2025