

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat estradiolhemihydraat overeenkomend met 0.5 mg estradiol en 2,5 mg dydrogesteron.

Hulpstof met bekend effect: Lactose monohydraat 117,4 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, biconvexe, met de opdruk "379" aan één kant (7mm).
Gele tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die minstens 12 maanden geleden hun laatste menstruatie hadden.

Er is beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven de 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg is een continue gecombineerde HST voor oraal gebruik.

Het oestrogeen en het progestageen worden dagelijks zonder onderbreking toegediend.

De dosering is één tablet per dag gedurende een cyclus van 28 dagen.

Wijze van toediening

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg moet continu, zonder onderbreking tussen de verpakkingen, worden ingenomen.

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

De continue gecombineerde behandeling mag gestart worden met Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg afhankelijk van de tijd sinds de menopauze en de ernst van de symptomen. Vrouwen die een natuurlijke menopauze doormaken, moeten de behandeling starten met Femoston Low ten vroegste 12 maanden na hun laatste natuurlijke menstruatiebloeding. Bij chirurgisch geïnduceerde menopauze mag de behandeling onmiddellijk beginnen.

Afhankelijk van de klinische respons, kan de dosering later worden aangepast.

Patiënten die overschakelen van een andere continue sequentiële of cyclische behandeling, moeten de cyclus van 28 dagen voltooien en daarna overschakelen op Femoston Low 0,5mg/2,5mg.

Patiënten die overschakelen van een continue gecombineerde behandeling, mogen de behandeling op om het even welk moment beginnen.

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

Femoston Low 0,5mg/2,5 mg mag ingenomen worden ongeacht de voedselinname.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg in de pediatrische populatie.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeenafhankelijke kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumkanker)
- Genitale bloeding waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofilie aandoeningen (bijv. deficiëntie aan proteïne C, proteïne S of antitrombine, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening of een voorgeschiedenis van een leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag HST alleen worden ingesteld voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig geëvalueerd worden en HST mag alleen voortgezet worden zolang als het voordeel opweegt tegen het risico.

Het bewijsmateriaal in verband met de risico's die gepaard gaan met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Omwille van het lage absolute risico bij jongere vrouwen, zou de balans van voor- en nadelen bij deze vrouwen echter gunstiger kunnen zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / follow-up

Voordat HST wordt gestart of heringesteld, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief bekken- en borstonderzoek) moet plaatsvinden op geleide van deze anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatig controles aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. De vrouwen moeten worden verteld welke veranderingen aan hun borsten ze moeten melden aan hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker").

De onderzoeken, met inbegrip van aangepaste beeldvormende technieken bijv. mammografie, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screening praktijken, rekening houdend met de individuele klinische behoeften.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Als één van de volgende aandoeningen aanwezig is, vroeger is opgetreden en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte strikt gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Femoston Low, in het bijzonder:

- Leiomyoom (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bijv. 1^{ste} graads erfelijkheid voor borstkanker
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire aantasting
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose
- Meningioom

Redenen om de behandeling onmiddellijk te stoppen

De hormoonsubstitutietherapie moet worden gestopt als er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en –carcinoom verhoogd als alleen oestrogenen gedurende lange perioden worden toegediend. Afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosis van de oestrogenen, is het gerapporteerde risico op endometriumkanker bij gebruiksters van alleen oestrogenen 2- tot 12-maal hoger dan bij niet-gebruiksters, (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Het cyclisch toevoegen van een progestageen gedurende tenminste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen kan het verhoogde risico dat geassocieerd is met alleen oestrogenen als HST voorkomen.
- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na enige tijd van behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, moet de reden onderzocht worden. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om maligniteit uit te sluiten.

Borstkanker

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

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie:

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

HST met alleen oestrogeen:

- Het WHI onderzoek vond geen verhoogd risico op borstkanker bij gehysterectomiseerde vrouwen die alleen oestrogenen als HST gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (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 extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten, verhogen de densiteit van de mammografische beelden, wat de radiologische detectie van borstkanker nadelig kan beïnvloeden.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling. Sommige andere studies inclusief de WHI studie suggereren dat het gebruik van gecombineerde HST mogelijk geassocieerd is met een vergelijkbaar, of iets lager, risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

- HST is geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofilie status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico nog verhogen. HST is bijgevolg gecontraïndiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, grote chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematoses (SLE), en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen overwogen worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie nodig is na een electieve ingreep, wordt het aanbevolen om 4 tot 6 weken voor de operatie de HST stop te zetten. De behandeling mag niet hernomen worden voordat de vrouw weer volledig mobiel is.

- Bij vrouwen die geen persoonlijke voorgeschiedenis van VTE hebben maar die een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd hebben, kan screening aangeboden worden na zorgvuldige counseling in verband met de beperkingen hiervan (slechts een deel van de trombofiele afwijkingen wordt bij screening geïdentificeerd). Als een trombofiele afwijking wordt geïdentificeerd die bij familieleden tot trombose heeft geleid of als het een 'ernstige' afwijking betreft (bijv. antithrombine, proteïne S, of proteïne C deficiënties of een combinatie van afwijkingen), is HST gecontraïndiceerd.
- Bij vrouwen die reeds een anticoagulatietherapie krijgen, moeten de voordelen en de nadelen van het gebruik van HST zorgvuldig afgewogen worden.
- Als VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, moet het geneesmiddel stopgezet worden. De patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze hun arts onmiddellijk moeten contacteren als ze een potentieel trombo-embolisch symptoom vertonen (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekte (CHZ)

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde studies van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder CHZ die oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten of alleen oestrogenen als HST kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:

Het relatieve risico op CHZ tijdens het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Omdat het basis absolute risico op CHZ sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van CHZ als gevolg van het gebruik van oestrogenen-progestagenen zeer laag bij gezonde vrouwen die bijna in de menopauze zijn, maar dit risico zal stijgen met gevorderde leeftijd.

Alleen oestrogenen:

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens vonden geen verhoogd risico op CHZ bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met alleen oestrogenen gebruikten.

Ischemisch CVA

Het gebruik van oestrogeen-progestageen combinaties en alleen oestrogenen als HST is geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd risico op ischemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Omdat het basisrisico van CVA echter sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het globale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Andere aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten bijgevolg nauwgezet worden geobserveerd.

- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens een oestrogeenbehandeling of HST, omdat in zeldzame gevallen bij gebruik van oestrogeentherapie bij deze aandoening een sterke toename van de plasmatriglyceriden die leidde tot pancreatitis werd gerapporteerd.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend totaal schildklierhormoon, gemeten aan de hand van het proteïnegebonden jood (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of radio-immunoassay) of T3 spiegels (radio-immunoassay). De opname van T3-resine neemt af als gevolg van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-concentraties zijn ongewijzigd. Andere bindingsproteïnen kunnen ook verhoogd zijn in het serum, zoals het corticoïdbindend globuline (CBG), het sekshormoonbindend globuline (SHBG), wat respectievelijk leidt tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties zijn ongewijzigd. Andere plasmaproteïnen kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/renine-substraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn sommige aanwijzingen van een verhoogd risico op mogelijke dementie bij vrouwen die continue gecombineerde HST of alleen oestrogenen als HST starten na de leeftijd van 65 jaar.
- Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Deze oestrogeen-progestageen combinatietherapie is niet anticonceptief.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De werkzaamheid van oestrogenen en progestagenen kan verstoord zijn:

- Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, in het bijzonder de P450 enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) en anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).
- Ritonavir en nelfinavir, die evenwel bekendstaan als sterke remmers, hebben inducerende eigenschappen als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen stimuleren.
- Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

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

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die

oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Als tijdens de behandeling met Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg zwangerschap optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van estradiol/dydrogesteron bij zwangere vrouwen.

Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor de beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen en progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg is niet aangewezen tijdens de lactatieperiode.

Vruchtbaarheid

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg is niet aangewezen tijdens de vruchtbaarheid.

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

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die in klinische studies met estradiol/dydrogesteron zijn behandeld, zijn hoofdpijn, buikpijn, pijnlijke/gevoelige borsten en rugpijn.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies (n=4929) met de frequenties, zoals hieronder aangegeven. *Bijwerkingen uit spontane meldingen die niet zijn waargenomen in de klinische studies zijn toegevoegd aan de frequentie "zelden".

MedDRA systeem/orgaan -klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100; <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot < 1/1.000
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis	Cystitis-achtige symptomen,	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Vergroting van leiomyoom	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Hemolytische anemie*

Samenvatting van de productkenmerken

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100; <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot < 1/1.000
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen		Depressie, zenuwachtigheid	Invloed op de libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid		Meningioom*
Oogaandoeningen				Versterking van de werving van de cornea, intolerantie voor contactlenzen*
Hartaandoeningen				Myocardinfarct
Bloedvat-aandoeningen			Veneuze thromboembolie*, Hypertensie, perifere vasculair lijden, variceuze venen	CVA (beroerte)*
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn,	Misselijkheid, braken, abdominale distensie (flatulentie inbegrepen)	Dyspepsie	
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie occasioneel gepaard gaan met geelzucht, een slap/zwak gevoel of malaise en buikpijn; galblaasproblemen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. huiduitslag, urticaria, pruritus)		Angio-oedeem, erythema nodosum*, vasculaire purpura; Chloasma of melasma, die kunnen aanhouden nadat het geneesmiddel is stopgezet*
Skeletspierstelsel- en	Rugpijn			Beenkrampen*

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100; <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot < 1/1.000
bindweefsel-aandoeningen				
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Pijn in/gevoeligheid van de borsten,	Menstruatiestoornissen (waaronder postmeno-pauzale spotting, metrorragie, menorrhagie, oligo- / amenorroe, onregelmatige menstruatie, dysmenorroe) bekkenpijn; cervicale afscheiding	Vergroting van de borsten, premenstrueel syndroom	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Astenische aandoeningen (asthenie, vermoeidheid, malaise); perifeer oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename,	Gewichtsafname	

* Voor meer informatie, zie hieronder.

Risico op borstkanker

- Een tot 2 maal verhoogd risico op een diagnose van borstkanker wordt gemeld bij vrouwen die langer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling gebruiken.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De mate van 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 worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken - - Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar) *	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	-13,3	1.2	2,7
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	-13,3	1.6	8,0

*Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)
 Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8

*Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)
 Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van borstkanker per EUland verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.

US WHI studies – bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio & 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar (95%CI)
CEE alleen oestrogeen			
50 - 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA oestrogeen & progestageen[‡]			
50 - 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

* WHI studie bij vrouwen zonder uterus die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde
 ‡Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, was er geen verhoogd risico zichtbaar 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 uterus:

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

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

Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogenen en de dosis van de oestrogenen, varieerde het verhoogde risico op endometriumkanker in de epidemiologische studies tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan een behandeling met alleen oestrogenen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study leidde het gebruik van gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende 5 jaar niet tot een verhoogd risico op endometriumkanker (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumkanker

Gebruik van alleen oestrogenen of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt in verband gebracht met een licht verhoogd risico op de diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumkanker zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 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 2000 de diagnose ovariumkanker.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3-3-maal verhoogd relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4). De resultaten van de WHI studies worden voorgesteld:

WHI Studies – Bijkomend risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen¹			
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Oraal gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST die ouder dan 60 jaar zijn (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch CVA

Het gebruik van alleen oestrogenen en oestrogeen-progestageen combinaties is geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op ischemisch CVA. Het risico op hemorragisch CVA is niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.

Dit relatief risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de duur van gebruik, maar omdat het basisrisico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het globale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies – Bijkomend risico op ischemisch CVA² gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

¹ Studie bij vrouwen zonder uterus

² Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een oestrogeen-progestageen behandeling

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd:

Oestrogeenafhankelijke neoplasieën zowel benigne als maligne, bijv. endometriumkanker, ovariumkanker. Toename van de grootte van meningeoom.

Immuunsysteemaandoeningen:

Systemische lupus erythematoses

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypertriglyceridemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Waarschijnlijke dementie, chorea, exacerbatie van epilepsie

Bloedvataandoeningen:

Arteriële trombo-embolie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Pancreatitis (bij vrouwen met vooraf bestaande hypertriglyceridemie)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Erythema multiforme

Nier- en urinewegaandoeningen:

Urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Fibrocystische veranderingen in de borsten, erosie van de baarmoederhals

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen:

Verergering van de porfyrie

Onderzoeken:

Stijging van de totale spiegels van schildklierhormonen

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Zowel estradiol als dydrogesteron zijn stoffen met een lage toxiciteit. Symptomen zoals misselijkheid, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen kunnen optreden in gevallen van overdosering. Het is onwaarschijnlijk dat een enige specifieke of symptomatische behandeling noodzakelijk zal zijn.

De hierboven vermelde informatie is ook van toepassing voor overdosering bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Genito-urinair systeem en geslachtshormonen, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.

De ATC-code is G03 F A14.

Estradiol

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het substitueert voor het verlies aan oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Dydrogesteron

Dydrogesteron is een oraal actief progestageen dat een activiteit heeft die vergelijkbaar is met parenteraal toegediend progesteron.

Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium stimuleren, verhogen oestrogenen zonder toevoeging van progestagenen het risico op endometriumhyperplasie en -kanker. De toevoeging van een progestageen vermindert aanzienlijk het oestrogeengeïnduceerde risico van endometriumhyperplasie bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie en bloedingspatronen
- Verlichting van menopauzale symptomen werd bereikt in de eerste weken van de therapie.

Vanaf de vierde behandelingsweek met Femoston Low, was er een significante vermindering van de matige tot ernstige warmteopwellingen vergeleken met placebo. Het aantal matige tot ernstige warmteopwellingen verminderde nog tot het einde van de behandeling in week 13. In twee studies werd amenorroe (geen bloeding of spotting) waargenomen bij resp. 91% en 88% van de vrouwen tijdens maanden 10 tot 12 van de behandeling. Onregelmatige bloedingen en/of spotting traden op bij 10 % en 21% van de vrouwen tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en bij 9%-12% tijdens maanden 10 - 12 van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estradiol

- Absorptie:

De absorptie van estradiol is afhankelijk van de partikelgrootte: gemicroniseerd estradiol wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal.

De volgende tabel toont de gemiddelde steady state farmacokinetische parameters van estradiol (E2), estron (E1) en estronsulfaat (E1S) voor elke dosis van gemicroniseerd estradiol. De data worden gepresenteerd als gemiddelden (SD).

Estradiol 0.5 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
C _{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml)	6,98 (3,32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-	-
C _{av} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC _{0-τ} (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

- **Distributie:**

Oestrogenen kunnen gebonden of ongebonden voorkomen. Ongeveer 98-99% van de estradioldosis bindt aan plasmaproteïnen, waarvan ongeveer 30-52% aan albumine en ongeveer 46-69% aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG).

- **Biotransformatie:**

Na orale toediening wordt oestradiol op grote schaal gemetaboliseerd. De voornaamste ongeconjugeerde en geconjugeerde metabolieten zijn estron en estronsulfaat. Deze metabolieten kunnen bijdragen aan de oestrogeenactiviteit, hetzij direct, hetzij na conversie in oestradiol. Estronsulfaat kan de enterohepatische kringloop ondergaan.

- **Eliminatie:**

In de urine zijn de belangrijkste componenten de glucuroniden van estron en estradiol. De eliminatie halfwaardetijd bedraagt 10 -16 u. Oestrogenen worden uitgescheiden in de melk van moeders die borstvoeding geven.

- **Dosis- en tijdsafhankelijkheid:**

Na dagelijkse orale toediening van Femoston, bereiken de estradiol concentraties een steady-state na ongeveer 5 dagen.

Over het algemeen werden de steady state concentraties bereikt binnen 8 tot 11 dagen na het begin van de toediening.

Dydrogesteron

- **Absorptie:**

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel geabsorbeerd met een T_{max} tussen 0,5 en 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van dydrogesteron (orale dosis van 20 mg versus een intraveneuze infusie van 7,8 mg) bedraagt 28 %.

De volgende tabel toont de gemiddelde steady state farmacokinetische parameters van dydrogesteron (D) en dihydrodydrogesteron (DHD).

Dydrogesteron 2,5 mg		
Parameters	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C _{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
C _{av} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

- **Distributie:**

Na intraveneuze toediening van dydrogesteron bedraagt het steady-state distributievolume ongeveer 1400 L. Dydrogesteron en DHD zijn voor meer dan 90% gebonden aan plasmaproteïnen.

- **Biotransformatie:**

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel gemetaboliseerd tot DHD. De spiegels van de belangrijkste actieve metaboliet 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) bereiken een piek ongeveer 1,5 uur na toediening. De plasmaspiegels van DHD zijn aanzienlijk hoger dan deze van de moederstof. De AUC en Cmax ratio's van DHD op dydrogesteron bedragen ongeveer 40 en 25, respectievelijk. De gemiddelde terminale halfwaardetijden van dydrogesteron en DHD variëren tussen 5 tot 7 en 14 tot 17 uur, respectievelijk. Een gemeenschappelijk kenmerk van alle gekarakteriseerde metabolieten is het behoud van de 4,6 dieen-3-on configuratie van de moederstof en de afwezigheid van 17 α -hydroxylering. Dit verklaart de afwezigheid van oestrogene en androgene activiteit van dydrogesteron.

- **Eliminatie:**

Na orale toediening van gemerkt dydrogesteron wordt gemiddeld 63% van de dosis uitgescheiden in de urine. De totale plasmaklaring bedraagt 6,4 L/min. Binnen de 72 uur is de excretie volledig. DHD is in de urine voornamelijk aanwezig onder de vorm van het glucuronzuurconjugaat.

- **Dosis- en tijdsafhankelijkheid:**

De farmacokinetiek bij enkelvoudige en multiële dosissen is lineair in het oraal dosisinterval van 2,5 tot 10 mg. De vergelijking van de kinetiek van enkelvoudige en multiële dosissen toont aan dat de farmacokinetiek van dydrogesteron en DHD niet gewijzigd is als gevolg van herhaalde toediening. De steady state werd bereikt na 3 dagen behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor de voorschrijver zijn er geen relevante preklinische gegevens, die aanvullend zijn op de gegevens die reeds genoemd zijn in andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken.

Milieurisicobeoordeling (MRB):

Dit geneesmiddel kan gevaarlijk zijn voor een waterig milieu. Geneesmiddelen die niet langer gebruikt worden mogen niet weggegooid worden via het huishoudelijk afval of afval water. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of terugggebracht worden naar de apotheek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- Lactosemonohydraat
- Hypromellose
- Maïszetmeel
- Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
- Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

- Macrogol
- Polyvinylalcohol

Samenvatting van de productkenmerken

- Talk
- Titaandioxide (E171)
- IJzeroxide, geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kalenderverpakking van 28, 84 (3x28) of 280 (10x28) tabletten, in PVC-aluminium blisterverpakking, verpakt in een bedrukte kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan gevaarlijk zijn voor een waterig milieu. Geneesmiddelen die niet langer gebruikt worden mogen niet weggegooid worden via het huishoudelijk afval of afval water. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of terugggebracht worden naar de apotheek.

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

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

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

België: BE376074

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/08/2010

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 20/03/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Datum van goedkeuring: 03/2024