

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nomegestrol Stragen 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg nomegestrolacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect: 115 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, langwerpige tabletten met een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij vrouwen voor de menopauze is Nomegestrol Stragen geïndiceerd voor de behandeling van stoornissen van de menstruatiecycclus te wijten aan onvoldoende of afwezige progesteronsecretie, vooral in geval van:

- Stoornissen in de menstruatiecycclus: oligomenorroe, polymenorroe, spaniomenorroe, amenorroe (na etiologisch onderzoek).
- Functionele uterusbloedingen: metrorragie, menorragie, met inbegrip van bloedingen als gevolg van uterusfibromen.
- Functionele symptomen voor of tijdens de menstruatie: primaire dysmenorroe, premenstrueel syndroom, spanning in de borsten.

Bij postmenopauzale vrouwen: als hormoonsubstitutieherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie, in combinatie met oestrogenen waarbij ten minste 6 maanden verstreken zijn sinds de laatste menstruatie.

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

Het gebruik van nomegestrolacetaat bij de bovengenoemde indicaties is beperkt tot die situaties waarin andere interventies ongeschikt worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag (5 mg/dag).

Bij vrouwen voor de menopauze is de gebruikelijke dosering een behandeling van 10 dagen per cyclus

vanaf de 15^{de} tot en met de 24^{ste} dag.

Bij postmenopauzale vrouwen: de dosering van Nomegestrol Stragen hangt af van de behandelingswijzen van de gecombineerde oestrogeentherapie.

Bij deze therapie wordt de dosering van Nomegestrol Stragen aangepast volgens het type HST-schema: “cyclisch”: wanneer het oestrogeen cyclisch wordt toegediend met een behandelingsvrij interval, gewoonlijk 21 dagen wel en 7 dagen niet. Het progestageen wordt gewoonlijk toegevoegd gedurende 12-14 dagen van de cyclus.

“continu sequentieel”: het oestrogeen wordt continu toegediend. Het progestageen wordt gewoonlijk toegevoegd gedurende 12-14 dagen (of meer) van elke cyclus van 28 dagen, op sequentiële wijze.

“continu gecombineerd”: het oestrogeen en het progestageen worden dagelijks zonder onderbreking toegediend.

In elk geval kunnen de dosering en de duur van de behandeling aangepast worden in functie van de ernst van de symptomen of de klinische respons.

Er is geen specifieke indicatie voor het gebruik van nomegestrolacetaat bij kinderen.

Behandeling met nomegestrolacetaat dient beperkt te blijven tot de laagste effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.

4.3 Contra-indicaties

- Borstkanker die bekend is, in het verleden is opgetreden of vermoed wordt
- Bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijv. endometriumkanker)
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloeding
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofilieaandoeningen (bijv. proteïne-C-, proteïne-S- of antitrombinedeficiëntie, 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
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie
- Meningeom of voorgeschiedenis van meningeom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van dit geneesmiddel moet stopgezet worden in geval van oculaire aandoeningen (diplopie, partieel of volledig gezichtsverlies, vasculaire retinaletsels), klinische tekens van veneuze of arteriële trombo-embolische accidenten of hevige of ongewone hoofdpijn.

Patiënten met (een voorgeschiedenis van) cardiovasculaire pathologie, niet-gestabiliseerde hypertensie, diabetes of porfyrie moeten onder nauw medisch toezicht staan.

Nomegestrol Stragen bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Nomegestrol Stragen is niet geschikt voor gebruik als een anticonceptiemiddel.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen gestart worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. In elk geval dient ten minste jaarlijks een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen gemaakt te worden en mag de HST alleen worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

De aanwijzingen met betrekking tot de risico's geassocieerd met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Door het geringe absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans voordelen/risico's bij deze vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/opvolging

- Voordat HST wordt gestart of hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk (inclusief bekken- en borst-) onderzoek dient plaats te vinden afhankelijk van deze anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden meegedeeld welke veranderingen aan hun borsten gerapporteerd moeten worden aan hun arts of verpleegkundige (zie "Borstkanker" hieronder). De onderzoeken, met inbegrip van mammografieën, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screeningspraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van het individu.
- In bepaalde indicaties, zoals uterine hemorrhagie, amenorroe of dysmenorroe, is het noodzakelijk eerst een etiologisch onderzoek uit te voeren teneinde het functionele karakter van de aandoening na te gaan vooraleer de behandeling te starten.
- Het is vooral aan te raden de afwezigheid van baarmoederkanker (alook hals- en endometriumkanker) en borstkanker na te gaan door middel van een fysiek onderzoek, eventueel vervolledigd met bijkomende onderzoeken.

Aandoeningen waarbij toezicht is vereist

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens de 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 nomegestrolacetaat, in het bijzonder:

- Leiomyoom (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombofilie-aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire aantasting
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom verhoogd wanneer alleen oestrogenen worden toegediend gedurende lange perioden. Afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosis van het oestrogeen is de gerapporteerde toename van het risico op endometriumkanker bij gebruiksters van oestrogeenmonotherapie 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 minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling bij niet-gehysectomiseerde vrouwen voorkomt het bovenmatige risico dat geassocieerd wordt met hormoonsubstitutie therapie met enkel een oestrogeen.

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, wat kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een endometrium maligniteit uit te sluiten.

Borstkanker

Bij vrouwen die een combinatie van een oestrogeen en progestageen innemen en mogelijk ook HST met enkel een oestrogeen volgen, duiden algemene bewijzen op een verhoogd risico op borstkanker, dat afhankelijk is van de duur van de hormoonsubstitutie therapie.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:

Het gerandomiseerde placebocontroleerd onderzoek (Women's Health Initiative study (WHI) en epidemiologische studies zijn consistent met betrekking tot het vinden van een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een combinatie van een oestrogeen en progestageen innemen als hormoonsubstitutie therapie. Deze komt na ongeveer 3 jaar tot uiting (zie rubriek 4.8).

Oestrogeenmonotherapie:

In de WHI-studie werd geen toename van het risico op borstkanker gevonden bij gehysectomiseerde vrouwen die een HST met enkel een oestrogeen gebruikten. Observatieonderzoeken hebben meestal een geringe toename gerapporteerd van het risico op de diagnose van borstkanker, dat substantieel lager is dan het risico bij gebruikers van oestrogeen-progestageen combinaties (zie rubriek 4.8).

Het bovenmatige risico komt binnen enkele jaren van gebruik tot uiting maar keert terug naar de uitgangswaarde binnen enkele (hoogstens vijf) jaren na het staken van de behandeling.

Hormoonsubstitutie therapie, vooral een oestrogeen-progestageen combinatiebehandeling, verhoogt de densiteit van mammografieën, wat de radiologische detectie van borstkanker nadelig kan beïnvloeden.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse duidt op een enigszins verhoogd risico bij vrouwen die hormoonsubstitutie therapie met uitsluitend oestrogenen of met een combinatie van oestrogeen en progestageen innemen, wat binnen 5 jaar gebruik zichtbaar wordt en wat na staken van de behandeling in de loop der tijd verdwijnt.

Uit sommige andere studies, waaronder ook een WHI-trial, blijkt dat het gebruik van gecombineerde hormoonsubstitutie therapieën mogelijk gepaard gaat met een vergelijkbaar of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

- HST is geassocieerd met een 1,3-3 maal hoger risico op de ontwikkeling van een 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 gecontra-indiceerd 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), zwangerschaps-/postpartumperiode, 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 te voorkomen na een chirurgische ingreep. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie is te verwachten, wordt aanbevolen de HST 4-6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag niet hervat worden zolang de vrouw niet volledig gemobiliseerd

is.

- Bij vrouwen die geen persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd hebben, kan screening aangeboden worden na zorgvuldige counseling betreffende 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. antitrombine-, proteïne-S-, of proteïne-C-deficiënties of een combinatie van afwijkingen), is HST gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingsmiddelen worden behandeld, dienen de voordelen en de nadelen van het gebruik van HST zorgvuldig te worden afgewogen.
- Indien zich VTE ontwikkelt na het instellen van de behandeling, dient gestopt te worden met het geneesmiddel. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij onmiddellijk hun arts moeten contacteren als ze bemerken dat er een potentieel trombo-embolisch symptoom optreedt (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspnoe).

Coronaire hartziekte (CHZ)

In gerandomiseerde gecontroleerde studies werd geen bewijs gevonden van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder CHZ die oestrogeen-progestageencombinatiepreparaten of oestrogeenmonotherapie als HST kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:

Het relatieve risico op CHZ tijdens het gebruik van oestrogeen+progestageencombinatie HST is iets toegenomen. Aangezien het baseline absolute risico van CHZ sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van CHZ als gevolg van het gebruik van oestrogeen+progestageenpreparaten zeer laag bij gezonde vrouwen die bijna in de menopauze zijn, maar stijgt het naarmate men ouder wordt.

Oestrogeenmonotherapie:

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens duiden niet op een verhoogd risico op CHZ bij gehysterectomiseerde vrouwen die oestrogeenmonotherapie gebruiken.

Ischemische beroerte

De oestrogeen-progestageencombinatietherapie en oestrogeenmonotherapie worden geassocieerd met een tot 1,5-voudige toename van het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met leeftijd of tijd sinds de menopauze. Aangezien het baseline risico op beroerte echter sterk leeftijdsgebonden is, zal het globale risico op een beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene maanden tot jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaat-bevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

Andere aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vloeistofretentie veroorzaken en dus moeten patienten met hart- of nierziekten nauwlettend worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens de oestrogensubstitutie of de hormoonsubstitutietherapie, omdat zeldzame gevallen van sterke stijgingen van de plasmatriglyceriden met pancreatitis tot gevolg gerapporteerd werden met oestrogeentherapie bij deze aandoening.
- Oestrogenen verhogen de TBG (thyroxine-bindend globuline), wat leidt tot een verhoging van de totale hoeveelheid thyroidhormoon in de bloedsomloop, wat wordt gemeten door PBI (eiwitgebonden

jodium), T4-spiegels (gemeten in een kolom of met een RIA (radioimmunoassay) of T3-spiegels (gemeten met een RIA). De harsopname van T3 is verlaagd, wat bewijst dat de TBG-spiegel verhoogd is. De concentraties van de vrije fracties van T4 en T3 blijven ongewijzigd. De serumspiegels van andere bindende eiwitten zijn mogelijk verhoogd, zoals CBG (corticoïdbindend globuline) en SHBG (geslachtshormoonbindend globuline), wat leidt tot een stijging van de respectieve bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. De concentraties van de vrije of biologische actieve fracties van de hormonen zijn ongewijzigd. Andere plasma-eiwitten kunnen ook toenemen (angiotensinogen-/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

- Het gebruik van HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde HST of oestrogeenmonotherapie HST starten na de leeftijd van 65 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze enzymen induceren die geneesmiddelen metaboliseren, meer bepaald cytochroom P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en middelen tegen infecties (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Hoewel ritonavir en nelfinavir bekend staan als sterke inhibitoren, vertonen ze daarentegen inducerende eigenschappen wanneer ze gelijktijdig gebruikt worden met steroïdhormonen. Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren. Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon van de baarmoeder.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nomegestrol Stragen is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens toediening van Nomegestrol Stragen, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

De gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen duiden klinisch geen bijwerkingen van nomegestrolacetaat aan op de foetus.

De resultaten van de meeste epidemiologische studies die tot dusver relevant zijn voor onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen + progestagenen duiden geen teratogeen of foetotoxisch effect aan.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel is niet aangewezen tijdens de borstvoeding. Men dient er rekening mee te houden dat steroïden in de moedermelk terechtkomen.

Vruchtbaarheid

De ervaring met de vruchtbaarheid bij vrouwen is beperkt.

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

Geen of een verwaarloosbare invloed.

4.8 Bijwerkingen

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen, in alle graden, zijn hieronder opgelijst per MedDRA lichaamsstelselorgaanklasse, frequentie en graad van ernst. De volgende conventie werd gebruikt voor het rangschikken van de frequentie: 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).

Systeem/Orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			meningeom	
Bloedvataandoeningen				veneuze trombo-embolische aandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen				Allergische huidreactie
Maagdarmsstelselaandoeningen				maagdarmsstelselstoornissen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Veranderingen van de menstruatie, Amenorroe, Tussentijdse bloeding		
Neurologische aandoeningen	Hoofdpijn			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen waargenomen in de context van een HST

Risico op borstkanker

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie hebben gebruikt.
- Bij gebruiksters van de oestrogeen monotherapie is het verhoogde risico substantieel lager dan het risico waargenomen bij gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De grootte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (WHI) en de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn hieronder gepresenteerd.

Million Women Studie (MWS) – Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Extra gevallen per 1000 niet-HST gebruiksters over een periode van 5 jaar*	Risico ratio & 95%CI#	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
Oestrogeen mono HST			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Overall risk ratio. De risico ratio is niet constant maar zal toenemen bij een langere gebruiksduur. Let op: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker per EU-land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel anders zijn.

* Afgeleid van de baseline incidentie in ontwikkelde landen

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

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
CEE oestrogeen mono			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

*WHI-studie bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op borstkanker werd aangetoond.

‡Wanneer de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende 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 op 1000 vrouwen met een uterus 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

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

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies meldde een verhoogd risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat moment HST gebruikten, ten opzichte van vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die gedurende 5 jaar HST innamen ging het hierbij om ongeveer 1 geval extra per 2000 gebruiksters. Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 die geen HST innamen werden er in een periode van 5 jaar bij ongeveer 2 vrouwen de diagnose ovariumkanker gesteld.

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 op een dergelijk voorval is groter tijdens het eerste jaar van HST-gebruik (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden voorgesteld:

WHI-Studies – Bijkomend risico op VTE

gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placeboarm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen*			
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)

*Studie bij vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekte

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

Risico op ischemische beroerte

- Het gebruik van alleen oestrogenen en oestrogeen + progestageentherapie wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal verhoogd relatief risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte is niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de duur van gebruik, maar aangezien het basisrisico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het globale risico op een beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI-studies – Bijkomend risico op ischemische beroerte* gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placeboarm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1, 1,6)	3 (1-5)

*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een oestrogeen/progestageenbehandeling (Bijwerkingen - gewoonlijk klasse-effecten- gemeenschappelijk voor alle HST-producten):

- Galblaasaandoeningen.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Waarschijnlijke dementie na de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Geen enkel geval van schadelijke effecten werd gerapporteerd tijdens klinische studies waarin de maximale dosis die gedurende verschillende weken werd toegediend aan de patiënten tot 10 maal de aanbevolen dosis bedroeg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Groep der hormonen - progestagenen, ACT-code: G03DB04

Progestageen afgeleid van het 19-nor-progesteron.

Toegediend aan een dosis van 5 mg per dag, van de 15de tot en met de 24ste dag, onderdrukt nomegestrolacetaat de ovulatiepiek van gonadotropines, verlaagt de circulerende oestrogeenspiegel en blokkeert de vrijstelling van progesteron.

Een echt progestageen, als substitutie voor het tekort aan progesteron.

De affiniteit van nomegestrolacetaat voor de progesteronreceptor is 2,5 maal groter dan die van het natuurlijke hormoon.

Zonder androgene, anabole, oestrogene, of corticoadrenale activiteit; komt niet tussen in zowel het glucosemetabolisme als in de vocht-elektrolytenbalans; wijzigt de BSP-klaring niet.

Het geheel van klinische en biologische studies toont een goede algemene en digestieve tolerantie van nomegestrolacetaat aan, zonder hormonale, vasculaire, hepatische of metabolische bijwerkingen.

Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen niet-tegengewerkte oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en kanker. Het toevoegen van een progestageen verlaagt het door oestrogeen veroorzaakte risico op endometriumhyperplasie bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen aanzienlijk.

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen nomegestrolacetaat en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 1.060.779 vrouwen die 3,75 – 5 mg nomegestrolacetaat tabletten gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis > 0,15 g) en vrouwen die in zeer geringe mate werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis ≤ 0,15 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie waargenomen.

Cumulatieve dosis van nomegestrolacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van	7,0/100.000	Ref.

blootstelling ($\leq 0,15$ g)		
Blootgesteld aan $> 0,15$ g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 tot 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 tot 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Meer dan 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Gecorrigeerde hazard ratio (HR) gebaseerd op leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen

Een cumulatieve dosis van 1,2 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met 18 maanden behandeling met 5 mg/dag gedurende 14 dagen elke maand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische studies uitgevoerd na toediening van één enkele dosis tonen aan dat:

- **De digestieve opname snel gebeurt, met een plasmapijk ongeveer 2 uur na inname van het product.**
- Net zoals progesteron (97,2 tot 97,6%), nomegestrolacetaat in hoge mate gebonden is aan plasmaproteïnen ($97,7 \pm 0,1\%$). Nomegestrolacetaat zich niet aan SHBG of CBG bindt.
- De belangrijkste metabolieten hydroxylaaterivaten zijn; ze gedeeltelijk geconjugeerd zijn (glucuroconjugatie en sulfoconjugatie); ze hoofdzakelijk geëlimineerd worden in de feces en gedeeltelijk in de urine.
- De eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 40 uur bedraagt.

De goede beschikbaarheid van nomegestrolacetaat na orale toediening, zijn lange halfleven en zijn eliminatie rechtvaardigen een eenmalige dagelijkse toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat,
Microkristallijne cellulose,
Colloïdaal siliciumdioxide,
Glycerol palmitostearaat.

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:	PVC/aluminium.
Verpakkingsgrootten:	1 x 10 tabletten, 3 x 10 tabletten, 3 x 14 tabletten, 6 x 10 tabletten, 6 x 14 tabletten, 9 x 10 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Denemarken

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

BE327047

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/11/2008.
Datum van laatste hernieuwing: 25/02/2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023