

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nogest 5 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is nomegestrolacetaat, 5 mg.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 120,99 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tablet met een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij premenopauzale vrouwen: behandeling van stoornissen van de menstruatiecyclus in samenhang met onvoldoende of geen secretie van progesteron, vooral in geval van:

- stoornissen van de menstruatiecyclus: oligomenorroe, polymenorroe, spaniomenorroe, amenorroe (na evaluatie van de oorzaak);
- functionele genitale bloeding: metrorragie, menorragie met inbegrip van bloeding in samenhang met de aanwezigheid van baarmoederleiomyomen;
- functionele symptomen voor of tijdens de menstruatie: primaire dysmenorroe, premenstrueel syndroom, cyclische mastodynie.

Bij postmenopauzale vrouwen: als hormonale substitutietherapie (HST) voor symptomen door oestrogeendeficiëntie in combinatie met oestrogenen bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen die hun laatste menstruatie minstens 6 maanden geleden hebben gehad.

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is een tablet per dag (5 mg/dag).

- Bij premenopauzale vrouwen: de aanbevolen dosering is een behandelingskuur van 10 dagen, 1 tablet per dag, van dag 15 tot en met dag 24 van de menstruatiecyclus.
- Bij postmenopauzale vrouwen of amenorroe: de dosering van Nogest hangt af van de wijze van hormonale substitutietherapie. In geval van een cyclisch en continu sequentieel schema wordt Nogest gedurende 10 tot 14 dagen per cyclus voorgeschreven.

De dosering en de duur van de behandeling kunnen in alle gevallen worden aangepast volgens de ernst van de symptomen en de klinische respons.

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

Er is geen relevant gebruik van Nogest bij kinderen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Bekende, vroegere borstkanker of vermoeden van borstkanker.
- Bekende of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijv. endometriumkanker).
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.
- Ongediagnosticeerde genitale bloeding.
- Onbehandelde endometriumhyperplasie.
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4).
- Actieve of recente arteriële trombo-embolie (bijv. angina pectoris, myocardinfarct).
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverlijden zolang de leverfunctietests nog niet normaal zijn geworden.
- Porfyrie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag alleen een HST worden gestart voor symptomen die een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen minstens jaarlijks zorgvuldig worden geëvalueerd en mag HST alleen worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen het risico.
- Er zijn beperkte aanwijzingen van de risico's van HST bij de behandeling van premature menopauze. Gezien het lage absolute risico bij jongere vrouwen zal de risico-batenverhouding bij die vrouwen misschien gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.
- Nogest is niet geschikt voor gebruik als anticonceptivum.

### Medische onderzoeken/follow-up

- Voor een HST wordt gestart of hervat, moet een volledige anamnese van de persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis worden afgenomen. Op grond daarvan en op grond van de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd (met inbegrip van een onderzoek van het bekken en de borsten). Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard van die check-ups moeten bij elke vrouw afzonderlijk worden aangepast. Vrouwen moeten de raad krijgen om veranderingen in hun borsten te rapporteren aan hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker"). Onderzoeken met inbegrip van geschikt beeldvormingsonderzoek zoals een mammografie moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de thans aanvaarde screeningpraktijken, aangepast volgens de individuele klinische behoeften.
- Voor een behandeling in bepaalde indicaties zoals baarmoederbloeding, amenorroe of dysmenorroe wordt gestart, dient eerst een etiologische evaluatie te gebeuren om er zeker van te zijn dat het gaat om een functionele stoornis. Een klinisch onderzoek mogelijk aangevuld met extra tests wordt bijzonder aanbevolen om baarmoederkanker (cervix, endometrium) en borstkanker uit te sluiten.

### Conditie die supervisie vergen

- Als de vrouw één van de volgende condities vertoont of vertoond heeft en/of als één van die condities verergerd is tijdens een zwangerschap of vroegere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die aandoeningen kunnen recidiveren of verergeren tijdens behandeling met Nogest, vooral:
  - Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
  - Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
  - Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
  - Hypertensie
  - Leverstoornissen (bijv. leveradenoom)
  - Diabetes mellitus met of zonder vaataantasting

- Cholelithiase
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus
- Een geschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

### **Redenen om de behandeling onmiddellijk stop te zetten**

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

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Eerste optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

### **Endometriumhyperplasie en -kanker**

- Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom als oestrogenen alleen worden toegediend gedurende lange tijd. De gerapporteerde stijging van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, is 2- tot 12-maal hoger dan bij vrouwen die er geen gebruiken, afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosering van het oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij vrouwen zonder hysterectomie voorkomen het verhoogde risico dat wordt gezien bij een HST met alleen oestrogenen.
- Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden. Als er een doorbraakbloeding of spotting optreedt na enige tijd behandeling of aanhoudt na stopzetting van de behandeling, moet naar de reden daarvan worden gezocht. Daarvoor kan een endometriumbiopsie vereist zijn om endometriumkanker uit te sluiten.

### **Borstkanker**

Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen en mogelijk ook een HST met alleen oestrogenen innemen; het risico hangt af van de duur van inname van de HST.

#### *Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen*

- De gerandomiseerde, placebogecontroleerde WHI-studie (Women's Health Initiative study) en epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op borstkanker bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen als HST; dat risico wordt duidelijk na ongeveer 3 jaar (zie rubriek 4.8).

#### *Behandeling met alleen oestrogenen*

- In de WHI-studie werd geen hoger risico op borstkanker gevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met alleen oestrogenen gebruikten. In de meeste observationele studies werd een lichte stijging van het risico op het diagnosticeren van borstkanker gerapporteerd, maar dat risico is aanzienlijk lager dan bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Het verhoogde risico wordt duidelijk na enkele jaren gebruik, maar daalt enkele jaren (hooguit vijf) na stopzetting van de behandeling weer tot het basisniveau.

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 zeldzamer dan borstkanker. Langdurig (minstens 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogenen is in verband gebracht met een lichte stijging van het risico op ovariumkanker (zie rubriek 4.8).

Sommige studies zoals de WHI-studie stellen dat langdurig gebruik van gecombineerde HST eenzelfde of een iets lager risico met zich meebrengen (zie rubriek 4.8).

### Veneuze trombo-embolie

- HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofilie lopen een hoger risico op VTE, en 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, hogere leeftijd, grote operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/postpartale periode, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.
- Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om VTE na een operatie te voorkomen. Als de patiënte na electieve chirurgie lang zal worden geïmmobiliseerd, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken op voorhand tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas worden hervat als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads verwante met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd kan een screening worden uitgevoerd na zorgvuldige counseling over de beperkingen ervan (bij de screening wordt slechts een beperkt percentage van de trombofiele defecten achterhaald).
- Als een trombofiel defect wordt ontdekt 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 al een chronische behandeling met anticoagulantia krijgen, moet de risico-batenverhouding van gebruik van HST zorgvuldig worden geëvalueerd.
- Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, moet het geneesmiddel worden stopgezet. De patiënten moeten weten dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie opmerken (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

### Coronairlijden (CL)

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaand coronairlijden die een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen of met oestrogenen alleen kregen.

#### *Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen*

Het relatieve risico op coronairlijden is licht verhoogd tijdens gebruik van een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen. Aangezien het absolute basale risico op coronairlijden sterk afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronairlijden door gebruik van oestrogenen + progestagenen zeer laag bij gezonde vrouwen die de menopauze naderen, maar dit aantal zal stijgen met de leeftijd.

#### *Alleen oestrogenen*

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies werd geen hoger risico op coronairlijden vastgesteld bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met alleen oestrogenen gebruikten.

### Ischemisch CVA

- Een behandeling met oestrogenen en progestagenen en een behandeling met oestrogenen alleen verhogen het risico op ischemisch CVA met tot factor 1,5. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de duur sinds de menopauze. Maar doordat het basale risico sterk afhangt van de leeftijd, zal het totaalrisico op CVA bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

**Meningeoom**

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van Nogest, 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 Nogest-bevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet. Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met Nogest.

**Andere aandoeningen**

- Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie aangezien er zeldzame gevallen van sterke stijging van de plasmatriglyceriden leidende tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen in die setting.
- Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of HST met alleen oestrogenen beginnen te gebruiken na de leeftijd van 65 jaar.

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

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toenemen bij concomiterend gebruik van stoffen die geneesmiddelenmetaboliserende enzymen induceren, vooral cytochroom P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, nochtans sterke remmers, vertonen echter inducerende eigenschappen bij concomiterend gebruik met steroidhormonen. Kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen induceren.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een geringer effect en veranderingen van het profiel van baarmoederbloedingen.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**Zwangerschap

Nogest is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Nogest, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Uit klinische gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen is niet gebleken dat nomegestrolacetaat negatieve effecten heeft op de foetus. De resultaten van de meeste epidemiologische studies tot nog toe die relevant zijn voor onopzettelijke foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen + progestagenen, wijzen niet op teratogene of foetotoxische effecten.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden steroïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt Nogest niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is slechts beperkte ervaring met de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Nogest heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

<b>Orgaan-/systeemklasse</b>	<b>Vaak voorkomende bijwerkingen</b> (>1/100, <1/10)	<b>Soms voorkomende bijwerkingen</b> (>1/1.000, <1/100)	<b>Zelden voorkomende bijwerkingen</b> (>1/10.000, <1/1.000)	<b>Zeer zelden voorkomende bijwerkingen</b> (<1/10.000)
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>				Maag-darmstoornissen
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				Allergische huiduitslag
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn			
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Veneuze tromboembolie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Veranderingen in menstruatie, amenorroe, doorbraakbloeding.		
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>			Meningeoom	

Er werden nog andere bijwerkingen gerapporteerd in samenhang met een 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).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen die worden waargenomen in het kader van een HST

**Risico op borstkanker**

- Bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen gedurende meer dan 5 jaar, is het risico op een diagnose van borstkanker tot tweemaal zo hoog.
- Een eventueel verhoogd risico bij gebruiksters van alleen oestrogenen is aanzienlijk lager dan bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen gebruiken.
- Het risico hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste epidemiologische studie (MWS) worden gepresenteerd.

**Million women study - geraamd extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Aantal extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt, tijdens een periode van 5 jaar*	Risicoverhouding & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
<b>HST met alleen oestrogenen</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Combinatie van oestrogenen en progestagenen</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Totale risicoverhouding. De risicoverhouding is niet constant, maar zal stijgen met de duur van gebruik. Opm.: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker van land tot land in de EU			

verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.

*\*Uitgaande van de basale incidentie in ontwikkelde landen.*

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

Leeftijdsspreiding (jr)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
<b>GPE alleen oestrogeen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>GPE+MPA oestrogeen&amp;progestageen‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

*\*WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder toonde geen stijging van het risico op borstkanker*

*‡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 de 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 alleen oestrogenen en de dosis van de oestrogenen varieerde de stijging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra diagnoses per 1.000 vrouwen van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan de behandeling met alleen 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

Langdurig gebruik van een HST met oestrogenen alleen of een combinatie van oestrogenen en progestagenen ging gepaard met een licht verhoogd risico op ovariumkanker. In de Million Women Study resulteerde 5 jaar HST in 1 extra geval per 2.500 gebruiksters.

### Risico op veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger relatief risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden gepresenteerd:

### WHI-studies - extra risico op VTE tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding en 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters
<b>Alleen oestrogenen per os*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Combinatie van oestrogenen en progestagenen per os</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

*\*Studie bij vrouwen zonder baarmoeder*

### Risico op coronairlijden

- Het risico op coronairlijden is licht verhoogd bij gebruiksters ouder dan 60 jaar die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen gebruiken (zie rubriek 4.4).

### Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

- Het gebruik van oestrogenen alleen en oestrogenen + progestagenen verhoogt het relatieve risico op ischemisch CVA met tot factor 1,5. Het risico op hemorragisch CVA stijgt niet tijdens gebruik van een HST.
- Dat relatieve risico hangt niet af van de leeftijd of de duur van gebruik, maar aangezien 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.

### Gecombineerde WHI-studies - extra risico op ischemisch CVA tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding en 95% BI	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*\*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA*

### 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen schadelijke effecten gerapporteerd in klinische studies waarin de hoogste dosis die gedurende meerdere weken werd toegediend aan patiënten, tot 10-maal hoger was dan de aanbevolen dosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: groep van hormonen/progestagenen. ATC-code: G03DB04. Progestageen afgeleid van 19-norprogesteron.

Aangezien oestrogenen de groei van het endometrium stimuleren, verhogen niet-tegengewerkte oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en -kanker. Toevoeging van een progestageen verlaagt het door oestrogenen veroorzaakte risico op endometriumhyperplasie bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen sterk.

### Werkingsmechanisme

Toediening van 5 mg nomegestrolacetaat per dag van dag 5 tot 24 onderdrukt de gonadotropinepiek bij de ovulatie, verlaagt de concentratie van circulerende oestrogenen en blokkeert de afgifte van progesteron.

### Farmacodynamische effecten

Echt progestageen, compenseert het tekort aan progesteron. De affiniteit van nomegestrolacetaat voor de progesteronreceptor is 2,5 maal hoger dan die van het natuurlijke hormoon.

Nomegestrolacetaat heeft geen androgene, anabole, oestrogene en adrenocorticoïde activiteit. Er is geen interferentie waargenomen met het koolhydraatmetabolisme of de vocht- en elektrolytenhuishouding. Nomegestrolacetaat heeft geen effect op de klaring van broomsulfaleïne.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid



Alle klinische en biologische studies wijzen erop dat Nogest algemeen en gastro-intestinaal goed wordt verdragen en geen concomiterende nadelige hormonale, vasculaire, hepatische of metabole effecten heeft.

### Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen Nogest 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 <sub>gecorrigeerd</sub> (95%-BI) <sup>a</sup>
Lichte mate van blootstelling (≤ 0,15g)	7,0/100.000	Ref.
Blootgesteld aan > 0,15g	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]

<sup>a</sup> 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

Farmacokinetische studies uitgevoerd na toediening van een enkele dosis wijzen op het volgende:

### Absorptie

De absorptie in het spijsverteringskanaal verloopt snel; de piekplasmaconcentraties worden bereikt 2 uur na inname van het product.

### Distributie

Nomegestrolacetaat bindt zich sterk aan de plasmaproteïnen ( $97,7 \pm 0,1\%$ ), wat vergelijkbaar is met de eiwitbinding van progesteron (97,2 tot 97,6%). Nomegestrolacetaat bindt zich niet aan SHBG of CBG.

### Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten zijn gehydroxyleerde derivaten; ze zijn gedeeltelijk geconjugeerd (glucuronide en sulfaat); de eliminatie vindt hoofdzakelijk plaats via de intestinale weg en gedeeltelijk via de urinaire weg.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 40 uur.

Dankzij de goede beschikbaarheid van nomegestrolacetaat na orale toediening en de lange halfwaardetijd kan Nogest eenmaal per dag worden toegediend.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Glycerylpalmitostearaat

### **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: 1x 10, 3x 10, 3x 14, 6x 10, 6x 14, 9x 10 tabletten.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE325367

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6/10/2008  
Datum van laatste verlenging: 20/01/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

12/2022