

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duogestan 1 mg/200 mg, tabletten en zachte capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg 17 $\beta$ -Estradiol onder de vorm van 1,033 mg estradiolhemihydraat.

Elke zachte capsule bevat 200 mg progesteron.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk tablet bevat 80,867 mg lactose.

Elke zachte capsule bevat 2 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en zachte capsules.

Duogestan 1 mg/200 mg: ronde, zalmkleurige tabletten en ovale, gebroken witte capsules.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Hormonale substitutietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeentekort bij gemenopauzeerde vrouwen die al minstens zes maanden geen natuurlijke maandstonden hebben gehad.
- Preventie van osteoporose bij gemenopauzeerde vrouwen met een hoog risico op botbreuken met een intolerantie of contra-indicatie voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose (zie ook rubriek 4.4).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Duogestan is een sequentieel oestroprogestatief combinatiepreparaat, dat wil zeggen:

- één tablet per dag innemen gedurende 25 opeenvolgende dagen, bij voorkeur 's avonds bij het slapengaan. Vanaf de 12e dag dient ook een capsule progesteron te worden ingenomen, gedurende de 14 resterende dagen van elke cyclus.
- na een therapeutische onderbreking van 3 tot 6 dagen, wordt de volgende cyclus in dezelfde omstandigheden begonnen, zelfs wanneer de dervingsbloeding niet gestopt is.

Bij een eerste behandeling van vrouwen die nooit een HST kregen of wanneer het gaat om overschakeling van een continue gecombineerde HST, kan de behandeling op een willekeurige dag van de cyclus opgestart worden. Als geheugensteun wordt aanbevolen om de behandeling de 1e dag van elke maand te beginnen, met een therapeutische onderbreking van de 26e tot de laatste dag van de maand.

Indien de voorgaande behandeling echter een continue sequentiële HST is, moet de huidige behandelingscyclus worden doorlopen vooraleer een behandeling met Duogestan te starten.

In het algemeen moet voor de behandeling van menopauzale symptomen de laagste werkzame dosis worden gebruikt.

Voor aanvang of voortzetting van de behandeling van de symptomen van de menopauze, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur (zie ook rubriek 4.4).

De HST-behandeling kan worden voortgezet zolang het voordeel van de vermindering van de ernstige klachten groter is dan de nadelen van de behandeling.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; antecedenten van borstkanker,
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom),
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet gekend is,
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium,
- Antecedenten van veneuze trombo-embolie of acute veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie),
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombine-deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Recente of actieve arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina pectoris, myocardinfarct),
- Acute leveraandoening, of antecedenten van leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn,
- Porfyrie,
- Allergie voor pinda's of soja.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden opgestart als de symptomen een negatieve weerslag hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen minstens eenmaal per jaar zorgvuldig worden geëvalueerd en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

Bewijzen van het bestaan van risico's in verband met een HST bij de behandeling van vroegtijdig gemenopauzeerde vrouwen zijn beperkt. Door het lage absolute risico bij jongere vrouwen, kan de risico-batenverhouding echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

#### **Klinisch onderzoek en opvolging**

Vooraleer een HST te starten of te hervatten moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Er dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek), rekening houdend met de anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige onderzoeken aanbevolen, waarbij hun aard en frequentie aan elke patiënte worden aangepast.

De vrouw dient geïnformeerd te worden over eventuele afwijkingen van de borsten die tijdens de behandeling kunnen optreden en die gemeld moeten worden aan de behandelend arts of verpleegkundige (zie "Borstkanker" hieronder). De onderzoeken, met inbegrip van passende beeldvormende onderzoeken zoals een mammografie, dienen te worden uitgevoerd volgens de huidige screeningsaanbevelingen en individueel aangepast.

### **Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is**

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerd is tijdens een zwangerschap of een vroegere hormonale behandeling, moet de patiënte zorgvuldig opgevolgd worden. De volgende aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Duogestan, in het bijzonder:

- leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose,
- risicofactoren van trombo-embolie (zie hieronder),
- risicofactoren van oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld: borstkanker bij eerstegraads verwante,
- hypertensie,
- leveraandoening (bijv. leveradenoom),
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen,
- cholelithiasis,
- migraine of (ernstige) hoofdpijn,
- systemische lupus erythematoses,
- antecedenten van endometriumhyperplasie (zie hieronder),
- epilepsie,
- astma,
- otosclerose.

### **Redenen om de behandeling onmiddellijk te stoppen**

De behandeling dient onmiddellijk te worden gestaakt in geval van het ontstaan van een contra-indicatie of van één van de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- significante stijging van de arteriële bloeddruk
- optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

### **Endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom**

- Bij vrouwen met een intacte uterus verhoogt het langdurig gebruik van enkel oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom. Bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, is een verhoogd risico op endometriumcarcinoom gerapporteerd. Dit risico is 2 tot 12 maal hoger dan waargenomen bij vrouwen die geen oestrogenen gebruiken, afhankelijk van de behandelingsduur en de gebruikte dosis oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling kan het risico gedurende ten minste 10 jaar verhoogd blijven.
- Bij vrouwen met een intacte uterus voorkomt de toevoeging van een sequentieel progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen, of het gebruik van een continue gecombineerde oestroprogestatieve behandeling, het verhoogde risico van een HST op basis van oestrogeen alleen.
- Gedurende de eerste maanden van de behandeling kunnen bloedingen en spotting voorkomen. Indien dervingsbloedingen of spotting verschillende maanden na het opstarten van de behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dient het bestaan van een onderliggende aandoening te worden onderzocht. Een endometriumbiopsie zou noodzakelijk kunnen zijn om een kwaadaardige aandoening te kunnen uitsluiten.

### **Borstkanker**

De gegevens laten in het algemeen een verhoogd risico zien op het ontwikkelen van borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde oestroprogestatieve HST gebruiken, of bij vrouwen die een HST op basis van oestrogeen alleen gebruiken. Deze stijging is afhankelijk van de duur van de HST-behandeling.

Gecombineerde oestroprogestatieve behandeling

- Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie ("Women's Health Initiative Study" (WHI)) en meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestroprogestatieve HST gebruiken, die duidelijk wordt na ongeveer 3 jaar (1-4) (zie rubriek 4.8).

Behandeling op basis van oestrogeen alleen

- De WHI-studie toonde geen verhoogd risico op borstkanker aan bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een HST op basis van oestrogeen alleen gebruiken. Observationale studies hebben voornamelijk een lichte toename van het risico op borstkanker gerapporteerd die aanzienlijk lager is dan wat gevonden wordt bij gebruiksters van de oestroprogestatieve combinatiebehandeling (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse lieten zien dat na stopzetten van de behandeling, het verhoogde risico na verloop van tijd daalt en dat de tijd nodig om terug te keren tot beginniveau afhankelijk is van de duur van het eerdere gebruik van HST. Wanneer HST is gebruikt gedurende 5 jaar, kan het risico gedurende 10 jaar of langer aanwezig blijven.

HST, en vooral de oestroprogestatieve combinatiepreparaten, verhogen de densiteit van de mammografische beelden, wat een negatieve weerslag kan hebben op de radiologische opsporing van borstkanker.

### **Ovariumcarcinoom**

Eierstokkanker is zeldzaam, veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologisch bewijs op basis van een grote meta-analyse duidt op een licht verhoogd risico bij vrouwen die HST met alleen oestrogeen of een combinatie van oestrogeen en progestageen hebben gebruikt. Dit risico treedt binnen 5 jaar na gebruik aan het licht en neemt af wanneer het gebruik is stopgezet. Enkele andere onderzoeken, waaronder het WHI-onderzoek, duiden erop dat gebruik van een gecombineerde HST mogelijk geassocieerd kan worden met een vergelijkbaar of zelfs iets lager risico (zie rubriek 4.8).

### **Veneuze trombo-embolie**

- HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie, namelijk diepe veneuze trombose of longembolie. VTE komt vaker voor tijdens het eerste jaar van behandeling met HST (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met bekende trombofiele aandoeningen hebben een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie en HST kan dit risico verhogen. Daarom is HST bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie zijn met name: het gebruik van oestrogeen, gevorderde leeftijd, belangrijke chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er bestaat geen eensgezindheid betreffende een mogelijke rol van het bestaan van varices bij het ontstaan van veneuze trombo-embolie.  
Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten er profylactische maatregelen worden overwogen om veneuze trombo-embolie na een chirurgische ingreep te voorkomen. Bij langdurige immobilisatie na een geplande chirurgische ingreep, wordt een tijdelijke onderbreking van de HST van 4 tot 6 weken vóór de ingreep aanbevolen. De behandeling zal pas worden hervat als de patiënte weer volledig mobiel is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, maar van wie een eerstegraads familielid een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd heeft, kunnen onderzoeken worden voorgesteld, waarbij zorgvuldig de beperkingen hiervan worden uitgelegd (alleen bepaalde typen trombofiele aandoeningen worden in deze onderzoeken geïdentificeerd). Als een trombofiele aandoening wordt geïdentificeerd die gelieerd is met trombose bij familieleden of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of combinaties van aandoeningen), wordt HST gecontra-indiceerd.

- Bij vrouwen die al chronisch worden behandeld met anticoagulantia, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van een HST te gebeuren.
- Wanneer er een veneuze trombo-embolie optreedt na aanvang van een HST dient de behandeling te worden stopgezet. De patiëntes dienen geïnformeerd te worden dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts wanneer er symptomen optreden die zouden kunnen wijzen op een trombo-embolie (zoals pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn ter hoogte van de borstkast of kortademigheid).

### **Coronaire hartziekten**

Gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben geen bescherming tegen myocardinfarct aangetoond bij vrouwen met en zonder reeds bestaande coronaire hartziekte die behandeld werden met gecombineerde oestroprogestatieve HST of met oestrogeen alleen.

#### **Gecombineerde oestroprogestatieve behandeling**

Het relatieve risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruik van een gecombineerde oestroprogestatieve HST. Omdat het absolute basisrisico op coronaire hartziekten sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekte door het gebruik van een oestroprogestatieve combinatiebehandeling zeer laag onder gezonde vrouwen die de menopauze naderen, maar dit aantal verhoogt met de leeftijd.

### **Oestrogeen alleen**

Gerandomiseerde, gecontroleerde studiegegevens bevestigen geen verhoogd risico op coronaire hartziekte bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een behandeling met enkel oestrogeen krijgen.

### **Cerebrovasculair accident**

Oestroprogestatieve combinatiebehandelingen en behandelingen met oestrogeen alleen worden geassocieerd met een toename tot 1,5 keer van het risico op een ischemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de aanvang van de menopauze. Omdat echter het basisrisico op een CVA sterk leeftijdsgebonden is, neemt het totale risico dat een CVA zich voordoet bij vrouwen die een HST gebruiken toe met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

### **Andere aandoeningen**

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiëntes met hart- of nierfunctiefalen dienen nauwlettend opgevolgd te worden.
- Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens een vervangingstherapie met oestrogeen of hormoonvervangende behandeling, wegens zeldzame gevallen van belangrijke verhoging van plasmatriglyceriden die tot pancreatitis leidde onder estrogeentherapie bij aanwezigheid van vooraf bestaande hypertriglyceridemie.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van thyroxinebindend globuline (TBG), wat kan leiden tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen, gemeten als eiwitgebonden jodium (protein bound iodine, PBI), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay (RIA)) en de T3-spiegels (RIA). De binding van T3 op resine neemt af, wat de weerspiegeling is van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. De plasmaconcentraties van andere bindingseiwitten, zoals CBG (corticoïd binding globulin) en SHBG (sex-hormone binding globulin) kunnen gestegen zijn, en respectievelijk aanleiding gevend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of

biologische actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen eveneens toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine en ceruloplasmine).

- Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die na 65 jaar een continue gecombineerde HST of oestrogeen alleen beginnen te gebruiken.
- Duogestan tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Duogestan tabletten bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Verhoging van het ALAT-gehalte**

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties werden behandeld in een combinatieschema van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met en zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten.

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. Zie rubriek 4.5.

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

Het metabolisme van oestrogenen en progestagenen kan toegenomen zijn bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, waaronder de iso-enzymen van het cytochroom P450, zoals de anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz). Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige enzymatische inhibitoren, hebben echter een stimulerend effect bij gelijktijdig gebruik met steroïdenhormonen.

Het levermetabolisme van oestrogenen en progestagenen kan ook verhoogd zijn door gelijktijdig gebruik van griseofulvine.

Preparaten op basis van planten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen wijzigen.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderde therapeutische doeltreffendheid en tot veranderingen in het profiel van baarmoederbloedingen.

### **Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen**

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan de controle op aanvallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonvervangings therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt er verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de controle op aanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

### **Farmacodynamische interacties**

#### **Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale contraceptiva**

Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

#### **Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol**

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Duogestan is niet aangewezen tijdens de zwangerschap.

Indien tijdens behandeling met Duogestan een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Tot op heden werden in epidemiologische studies geen teratogene of foetotoxische effecten aangetoond bij zwangere vrouwen die per ongeluk werden blootgesteld aan therapeutische dosissen van oestrogenen.

### **Borstvoeding**

Duogestan is niet aangewezen gedurende de periode van borstvoeding.

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren altijd lager dan 10%.

De bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met Duogestan zijn de volgende:

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak voorkomende bijwerkingen ≥1/100, <1/10	Soms voorkomende bijwerkingen ≥1/1.000, <1/100	Zelden voorkomende bijwerkingen ≥1/10.000, <1/1.000
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties
Lever- en galaandoeningen		Veranderde leverfunctietests	
Psychiatrische stoornissen	Zenuwachtigheid, depressie		Libidostoornissen Dementie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid, slaperigheid	
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen
Bloedvataandoeningen		Oppervlakkige of diepe veneuze trombose, tromboflebitis	
Gastro-intestinale aandoeningen	Buikpijn, opgeblazen gevoel, misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen, pijn in de ledematen	Artralgie	Myasthenia gravis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe, menorrhagie, bloedingen (spotting), menstruatiestoornissen, leukorroe	Goedaardige borsttumoren, baarmoederpoliepen, verergering van baarmoederfibroom, endometriose, borstvergroting	Baarmoederleiomyoom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem	

### Risico op borstkanker

- Er is een tot 2 maal verhoogd risico op borstkanker gerapporteerd bij vrouwen die gedurende meer dan 5 jaar een gecombineerde oestroprogestatieve behandeling gebruikten.
- Het verhoogde risico is minder bij gebruiksters van een oestrogeenbehandeling alleen in vergelijking met gebruiksters van een gecombineerde oestroprogestatieve behandeling.
- Het niveau van risico is afhankelijk van de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- Absolute risico schattingen gebaseerd op resultaten van de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (de WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hieronder weergegeven.

**Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies – een schatting van het extra risico op borstkanker na 5 jaar behandeling bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij aanvang (jaar)	Incidentie op 1000 vrouwen die nooit een HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risicoverhouding	Extra gevallen op 1000 vrouwen die een HST hebben gebruikt na een periode van 5 jaar
<b>HST op basis van oestrogeen alleen</b>			
50	13,3	1,2	1-2 (2,7)
<b>Oestroprogestatieve combinatie</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Berekend uitgaande van de baseline incidentiecijfers in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Opmerking: aangezien de baseline incidentie van borstkanker in de EU van land tot land verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel variëren.			

**Geraamd bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij aanvang (jaar)	Incidentie over een periode van 10 jaar per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50-59 jaar)*	Risicoverhouding	Extra gevallen na een periode van 10 jaar per 1.000 HST-gebruiksters
<b>HST met alleen oestrogenen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Combinatie oestrogenen-progestagenen</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Berekend uitgaande van de basale incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/m <sup>2</sup> NB: aangezien de basale incidentie van borstkanker verschilt naargelang van het land van de EU, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.			

## WHI-studies in de Verenigde Staten – een verhoogd risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaar)	Incidentie op 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico met 95% CI	Extra gevallen op 1000 vrouwen die een HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar (95% CI)
<b>Oestrogeen CEE alleen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>CEE + MPA Oestrogeen en progestageen ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*WHI-onderzoek bij vrouwen zonder baarmoeder, waarbij geen verhoogd risico op borstkanker naar voren kwam			
‡ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die vóór de studie geen HST hadden gebruikt, was het niet duidelijk of er sprake was van een verhoogd risico tijdens de eerste 5 jaar behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij vrouwen die geen HST gebruiken.			

### Risico op endometriumkanker

#### Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

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

Bij vrouwen met een baarmoeder is het gebruik van een HST met alleen oestrogeen niet aan te raden, want dit verhoogt de kans op endometriumkanker (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogeen en de oestrogeendosis, varieerde in epidemiologische onderzoeken het verhoogd risico op endometriumkanker tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen op iedere 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65.

Toevoeging van een progestageen aan therapie met alleen oestrogeen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogd risico voorkomen. In de “Million Women Study” leidde het gebruik van gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende een periode van vijf jaar niet tot een verhoogd risico op endometriumkanker (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

## **Ovariumcarcinoom**

Langdurig gebruik van een HST op basis van oestrogeen alleen en een oestroprogestatieve combinatie werd in verband gebracht met een klein verhoogd risico op ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse op basis van 52 epidemiologische onderzoeken maakte melding van een verhoogd risico op eierstokkanker bij vrouwen die op dat moment HST gebruikten, in vergelijking met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken, resulteert dit in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, zullen ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen worden gediagnosticeerd met eierstokkanker over een periode van 5 jaar.

## **Risico op veneuze trombo-embolie**

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie, namelijk diepe veneuze trombose of longembolie. VTE komt vaker voor tijdens het eerste jaar van behandeling met HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies gepresenteerd:

### **WHI studies – extra risico op veneuze trombo-embolie over 5 jaar gebruik**

Leeftijd (jaar)	Incidentie op 1000 vrouwen in de placebogroep over	Relatief risico met 95% CI	Extra gevallen op 1000 HST-gebruiksters
<b>Oraal oestrogeen alleen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Orale oestroprogestatieve combinatie</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* Onderzoek uitgevoerd bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan			

## **Risico op coronaire hartziekten**

- Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een gecombineerde oestroprogestatieve HST na 60 jaar (zie rubriek 4.4).

## **Risico op ischemische beroerte**

- Het gebruik van een HST op basis van oestrogeen alleen of een oestroprogestatieve combinatie is geassocieerd met een toename tot 1,5 maal het relatieve risico op een ischemisch CVA. Het risico op een hersenbloeding neemt niet toe tijdens het gebruik van een HST.
- Dit relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de duur van de behandeling, maar omdat het basisrisico op een CVA sterk leeftijdsgebonden is, neemt het totale risico dat een CVA zich voordoet bij vrouwen die een HST gebruiken toe met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

### **Gecombineerde WHI-studies – extra risico op een ischemisch CVA\* over 5 jaar gebruik**

Leeftijd (jaar)	Incidentie op 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico met 95% CI	Extra gevallen op 1000 vrouwen die een HST hebben gebruikt over 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1-5)
* Er is geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch CVA en hersenbloeding			

Andere bijwerkingen zijn gemeld in verband met oestrogeen-/progestageentherapie:

- Galblaasziekte
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- – Waarschijnlijke dementie boven de 65 jaar (zie rubriek 4.4).



### Het melden 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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Er is geen enkel geval van overdosering van Duogestan gerapporteerd.

In geval van overdosering moet de behandeling onderbroken worden en de patiënte moet symptomatisch worden behandeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oestrogeen-progestageencombinatie/progesteron en oestrogeen, ATC-code: G03FA04 (urogenitaal systeem en geslachtshormonen)

Duogestan is een cyclisch, niet-contraceptief oestrogeen-progestageen combinatiepreparaat dat natuurlijk estradiol en natuurlijk gemicroniseerd progesteron bevat.

- ◆ Estradiol: het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 $\beta$ -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het herstelt het tekort aan oestrogeenproductie bij gemenopauzeerde vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa dat gepaard gaat met de menopauze of een ovariëctomie.
- Progesteron: Oestrogenen stimuleren de proliferatie van het endometrium en verhogen het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom. De combinatie met een progestageen vermindert het risico op endometriumhyperplasie dat veroorzaakt wordt door oestrogenen bij vrouwen met een intacte uterus.

### **Informatie uit klinische studies**

- Verlichting van de symptomen van oestrogeendeficiëntie en het bloedingspatroon
  - Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt vanaf de eerste weken van de behandeling.
  - Bij 62,3% van de vrouwen treedt een dervingsbloeding op met een gemiddelde duur van 4 dagen. De dervingsbloedingen beginnen meestal 1 dag voor de laatste tablet progestageen. Bij 17,9% van de vrouwen treden tussentijdse bloedingen of spotting op gedurende de eerste 6 maanden en bij ongeveer 15,9% na 18 maanden van behandeling. Amenorroe (volledige afwezigheid van bloedingen) ontstaat bij 28,8% van de cycli gedurende het eerste jaar van de behandeling (voor de sequentiële of cyclische producten).
- Preventie van osteoporose
  - Het oestrogeentekort tijdens de menopauze gaat samen met een verhoogde botomzetting en een afname van de botmassa. Daarom dient de preventieve behandeling van osteoporose zo snel mogelijk na het begin van de menopauze te worden opgestart bij vrouwen die risicofactoren hebben voor osteoporotische fracturen. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is

dosisafhankelijk. De bescherming is doeltreffend gedurende de ganse duur van de behandeling. Als de HST wordt stopgezet, neemt de botmassa af met een vergelijkbare snelheid als bij niet-behandelde vrouwen. Natuurlijk gemicroniseerd progesteron heeft geen effect op het bot en wijzigt het voordelige effect op het bot van de estrogeenbehandeling niet.

- De gegevens van de WHI-studie en van meta-analyses tonen aan dat het gebruik van een HST alleen of in combinatie met een progestageen, bij vrouwen die in algemeen goede gezondheid verkeren, het risico vermindert op heup-, wervel- of andere osteoporotische fracturen. HST kan ook het fractuurrisico verlagen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of bewezen osteoporose, maar de gegevens daarover zijn nog beperkt.
- Na een jaar behandeling met oraal 17 $\beta$ -estradiol, nam de botdichtheid (BMD) van de lumbale wervels toe met  $1,8 \pm 2,3\%$  bij gebruik van 1 mg/d en  $2,5 \pm 2\%$  bij gebruik van 2 mg/d. Het percentage vrouwen bij wie tijdens de behandeling de BMD van de lumbale wervels behouden bleef of toenam, was 100%.
- De effecten van een behandeling met Duogestan op de BMD in de heup zijn niet bekend.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Estradiol tablet

Na orale inname van 2 mg 17 $\beta$ -estradiol wordt de maximale plasmaconcentratie bekomen na 1,5 tot 2 uur. De plasmaspiegels van 17 $\beta$ -estradiol verminderen na het 2<sup>e</sup> uur om opnieuw te stijgen rond het 8<sup>e</sup> uur (enterohepatische cyclus), gevolgd door een nieuwe daling tot aan het 24<sup>e</sup> uur. De plasmaspiegels bedragen gemiddeld 50 tot 100 pg/ml.

### Progesteron capsule

#### Absorptie:

Gemicroniseerd progesteron wordt via de spijsvertering geabsorbeerd.

De progesteronemie stijgt al in het eerste uur en de hoogste plasmaspiegels worden 1 tot 3 uur na inname geobserveerd.

Farmacokinetische studies bij vrijwilligers na gelijktijdige inname van 2 capsules UTROGESTAN 100 mg hebben aangetoond dat de progesteronemie gemiddeld stijgt van 0,13 ng/ml tot 4,25 ng/ml na 1 uur, 11,75 ng/ml na 2 uur, 8,37 ng/ml na 4 uur, 2,00 ng/ml na 6 uur en 1,64 ng/ml na 8 uur.

Er bestaan duidelijke individuele variaties, maar eenzelfde persoon behoudt dezelfde farmacokinetische eigenschappen met intervallen van verschillende maanden, zodat een goede individuele aanpassing van de dosering mogelijk is.

#### Biotransformatie:

In plasma zijn de belangrijkste metabolieten 20 $\alpha$  hydroxy  $\Delta$  4  $\alpha$ -pregnanolon en 5  $\beta$ -dihydroprogesteron.

#### Eliminatie:

De urinaire excretie vindt voor 95% plaats in de vorm van glucuronide metabolieten waarvan de belangrijkste 3  $\alpha$ , 5  $\beta$ -pregnandiol (pregnandiol) is. Deze plasmatische en urinaire metabolieten zijn identiek aan diegene die bestaan tijdens de fysiologische afscheiding van het corpus luteum.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### **Estradiol tablet**

**Kern van de tablet:** Lactosemonohydraat, watervrij colloïdaal silicium, propyleenglycol, povidon K30, gezuiverd water

**Omhulsel:** Lactosemonohydraat, carboxymethylzetmeelnatrium type A, oranje kleurstof (Blend PB 23072), magnesiumstearaat

### **Progesteron capsule**

**Inhoud van de capsule:** Zonnebloemolie, sojalecithine

**Omhulsel van de capsule:** Gelatine, glycerol, titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar in de gesloten blisterverpakking.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

25 tabletten en 14 capsules, in blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium).

Verpakkingen met 1 of 3 blisterverpakkingen.

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.

Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Besins Healthcare  
Rue Washington 80  
1050 Elsene  
België

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

BE285433

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 03 juli 2006  
Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 10/2025