

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Femoston 2/10, 2mg/10mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

14 Steenrode tabletten.

Elke steenrode tablet bevat 2 mg 17 β -estradiol onder hemihydraatvorm.

14 Gele tabletten.

Elke gele tablet bevat 2 mg 17 β -estradiol onder hemihydraatvorm en 10 mg dydrogesteron.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonowaterstof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, dubbelbolle tablet met opschrift « 379 » aan één zijde.

Een blister bevat 14 steenrode tabletten van 2 mg en 14 gele tabletten van 2mg/10 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Continue, sequentiële hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen die voor het laatst hun menstruatie hadden minstens 6 maanden geleden.
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen en die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn.

Bejaarde patiënten

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel is een continue, sequentiële HST: 17 β -estradiol wordt gedurende de volledige cyclus toegediend. Dydrogesteron wordt gewoonlijk sequentieel gecombineerd gedurende de laatste 14 dagen van elke cyclus van 28 dagen.

De patiënten moeten dagelijks één tablet langs de mond innemen, volgens de kalender op de verpakking.

De behandeling begint met één steenrode tablet voor de eerste 14 dagen, gevolgd door een dagelijkse gele tablet voor de laatste 14 dagen van de cyclus. Van zodra een 28-dagenbehandelingscyclus wordt afgerond, wordt de volgende cyclus aangevat. De medicamenteuze behandeling wordt zonder onderbreking voortgezet.

Voor het instellen en voortzetten van de behandeling van menopauzesymptomen

De kleinste doeltreffende dosis gebruiken gedurende zo kort mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4). In het algemeen begint de gecombineerde sequentiële behandeling met Femoston 2/10. De dosering kan aangepast worden in functie van de klinische respons.

Preventie van osteoporose

Tijdens een hormonale substitutiebehandeling ter preventie van postmenopauzale osteoporose dienen de voorziene dosisafhankelijke effecten op de botmassa in overweging te worden genomen (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen) alsook de individuele tolerantie van de behandeling.

Het opstarten van Femoston 2/10 :

- Patiënten die overschakelen van een andere continue sequentiële of cyclische bereiding moeten hun 28-dagencyclus beëindigen om vervolgens over te schakelen op behandeling met Femoston 2/10.
- Patiënten die overschakelen van een andere continue gecombineerde HST op Femoston 2/10 : de behandeling kan opgestart worden op een dag naar keuze.
- Vrouwen in een natuurlijke menopauze of in menopauze na heelkunde kunnen de behandeling onmiddellijk aanvatten.

Een vergeten dosis zo snel mogelijk innemen. Indien meer dan 12 uren verlopen zijn, de behandeling met de volgende tablet voortzetten, zonder de vergeten tablet in te nemen. Er is een verhoogde kans op tussentijdse bloedingen of spotting.

Femoston 2/10 kan ingenomen worden los van de voedselinname.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevante toepassing van Femoston 2/10 bij pediatrische patiënten.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker; verleden van borstkanker;
- Aanwezigheid of verdenking op andere hormoongevoelige tumoren (bv. endometriumcarcinoom);
- Diagnose of vermoeden van progestageenafhankelijke neoplasie (bijv. meningioom) ;
- Genitale bloeding van onbekende oorsprong;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van idiopatische veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie); actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Gekende trombofiele aandoeningen (bijv. tekort aan proteïne C, proteïne S of antitrombine, zie rubriek 4.4).
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van het leven nadelig beïnvloeden.

Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Er zijn slechts beperkte gegevens over de risico's in verband met HST bij de behandeling van vroegtijdige menopauze. Omdat het absoluut risico bij jongere vrouwen echter klein is, kan de risico-batenverhouding gunstiger zijn bij deze vrouwen dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / Follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden rekening houdende met de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de behandelingsperiode worden geregeld controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker") moeten raadplegen. Periodiek onderzoek, met inbegrip van gepaste medische beeldvorming, bijv. mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen, hierbij rekening houdend met de medische individuele behoeften.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Femoston 2/10, in het bijzonder bij:

- leiomyoom (Uterusfibroom) of endometriose;
- een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder);
- aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (borstkanker bij eerstegraads familielid);
- hypertensie;
- leveraandoeningen (bvb. leveradenoom);
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen;
- 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 onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfuncties;
- significante stijging van de bloeddruk;
- het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn;
- zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

- Bij vrouwen met een intact uterus verhoogt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom bij langdurige toediening van enkel oestrogenen. Bij gebruiksters van enkel oestrogenen blijkt het risico op endometriumkanker te stijgen van 2 tot 12 keer ten opzichte van het risico bij niet-gebruiksters, in functie van de behandelingsduur en oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling, kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Bij vrouwen die geen hysterectomie ondergaan hebben, helpt de toevoeging van een cyclisch toegediend progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/28-

dagencyclus of het gebruik van een gecombineerde oestroprogestagene behandeling dit extra risico in verband met HST met enkel een oestrogeen te vermijden.

- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten

Mammacarcinoom

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

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie:

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

HST met alleen oestrogeen:

- Het WHI-onderzoek kon geen verhoogd risico van mammacarcinoom aantonen bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST gebruiken op basis van alleen oestrogenen. Observatieel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van mammacarcinoom dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, in het bijzonder oestroprogestatieve combinatiebehandeling, verhoogt de densiteit van mammografische beeldvorming. Dit kan de radiologische borstkankerscreening beïnvloeden.

Ovariumcarcinoom

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

Veneuze trombo-embolie

- HST gaat gepaard met een 1,3 tot 3 keer hoger risico op veneuze trombo-embolie (VTE), met name diepe veneuze trombose of longembolie. Het voorkomen van VTE is vooral hoger tijdens het eerste jaar van gebruik dan daarna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of met trombofilie hebben een hoger risico op VTE. HST kan dit risico verder verhogen. HST is tegenaangewezen bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen aanvaarde risicofactoren voor VTE zijn : oestrogenengebruik, oudere leeftijd, majeure heelkunde, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum, lupus erythematoses disseminatus (LED) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij het optreden van VTE.

- Zoals voor elke postoperatieve patiënt, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan profylactische maatregelen ter preventie van postoperatieve VTE. In geval van langdurige immobilisatie na een selectieve heelkundige ingreep dient in de mate van het mogelijke een tijdelijke onderbreking van de HST overwogen te worden van vier tot zes weken vóór de ingreep totdat de patiënte opnieuw helemaal mobiel is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familielid met tromboseantecedenten op jonge leeftijd, kan een screening voorgesteld worden na een zorgvuldige raadpleging om de beperkingen ervan te bepalen (door screening wordt slechts een deel van de trombofiele afwijkingen geïdentificeerd).
- Wanneer trombofiele afwijking worden vastgesteld in aanwezigheid van een trombose bij familieleden of indien de afwijking « ernstig » is (bijv. tekort aan antitrombine, proteïne S of proteïne C of een combinatie van afwijkingen), is HST tegenaangewezen.
- Bij vrouwen die reeds behandeld worden met anticoagulantia dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de risico- batenverhouding van HST.
- Stop de behandeling indien een VTE ontstaat na het instellen van de behandeling. De patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij onmiddellijk hun arts moeten contacteren van zodra zij mogelijke symptomen van trombo-embolie vaststellen (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotse pijn in de borststreek, dyspnee).

Coronair hartlijden

Er zijn geen gegevens uit gecontroleerde, gerandomiseerde studies over de bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder vooraf bestaande coronaropathie die behandeld werden met een oestroprogestatieve combinatie of met een HST op basis van alleen oestrogenen.

Gecombineerde oestroprogestatieve behandeling :

- Tijdens het gebruik van een gecombineerde oestroprogestatieve HST is er een iets hoger relatief risico op coronaropathie. Omdat het absoluut risico op coronaropathie in sterke mate afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronaropathie als gevolg van het gebruik van een oestroprogestageen combinatiepreparaat zeer klein bij gezonde perimenopauzale vrouwen. Maar dit aantal stijgt met de leeftijd.

Behandeling op basis van alleen oestrogenen :

- Gegevens uit gecontroleerde, gerandomiseerde studies wezen niet op een hoger risico op coronaropathie bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling gebruiken op basis van alleen oestrogenen.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Oestroprogestatieve behandelingen en behandelingen op basis van alleen een oestrogeen gaan gepaard met een 1,5 keer hoger risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatief risico verandert niet met de leeftijd noch met de duur sinds de menopauze. Maar omdat het algemeen risico op cerebrovasculair accident sterk afhangt van de leeftijd, zal het globaal risico op cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

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

anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens een oestrogeenbehandeling of HST, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, een sterke toename van de plasmatriglyceriden leidend tot pancreatitis werd gerapporteerd.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine bindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of radio-immunoassay) of T3 spiegels (radio immunoassay). De opname van T3-resine neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook toenemen in het serum, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Het gebruik van een HST verbetert niet de cognitieve functies. Bepaalde gegevens wijzen op een mogelijk hoger dementierisico bij vrouwen die pas na de leeftijd van 65 jaar beginnen met een continue gecombineerde HST of met een HST op basis van alleen oestrogenen.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Deze oestroprogestagene combinatie is geen contraceptivum.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De werkzaamheid van oestrogenen en progestagenen kan veranderen :

- Het metabolisme van oestrogenen en van progestagenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen met gekende inductie van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, in het bijzonder de enzymen van cytochroom P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, zoals anti-epileptica (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) en anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).
- Ritonavir en nelfinavir, nochtans gekend als krachtige enzymremmers van CYP450 3A4, A5, A7, gedragen zich als inductoren wanneer zij samen met steroïdhormonen gebruikt worden.
- Fytotherapeutische preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen stimuleren.
- Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uterine bloedingsspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

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

Oestrogenen kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden :

Oestrogenen op zich kunnen CYP450-enzymen remmen, die instaan voor het metabolisme van geneesmiddelen door competitieve inhibitie. Houd daarmee in het bijzonder rekening voor substraten met een nauwe therapeutische index, zoals :

- tacrolimus en ciclosporine A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- theofylline (CYP450 1A2).

Klinisch kan dit aanleiding geven tot hogere plasmaspiegels van de betrokken stoffen tot zelfs toxische concentraties. Het is dus aangewezen om de concentraties van deze geneesmiddelen gedurende lange tijd zorgvuldig op te volgen en het kan nodig zijn om de dosering van tacrolimus, fentanyl, ciclosporine A en theofylline te verminderen.

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Femoston 2/10 is niet geïndiceerd bij zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Femoston 2/10 zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

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

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke klinische risico is onbekend.

Borstvoeding

Femoston 2/10 is niet geïndiceerd gedurende borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid met Femoston 2/10, Het mogelijke klinische risico is onbekend. Femoston 2/10 is niet aangewezen tijdens de vruchtbare periode van vrouwen.

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

Femoston 2/10 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen werden tijdens klinische studies gemeld met de hieronder vermelde frequenties (n=4.929):

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ≥ 1/10	vaak ≥1/100, < 1/10	soms ≥ 1/1000, <1/100	zelden ≥ 1/10 000, < 1/1000
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd			Vergroting van leiomyoom	
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen		Depressie, nervositas	Libidoverandering	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, vertigo		
Hartaandoeningen				Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen			Veneuze tromboembolie*	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Nausea, braken, flatulentie.		
Lever- en gelaandoeningen			Verstoorde leverfunctie, soms samen met asthenie of malaise, icterus en buikpijn,	

			galblaaslijden	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. eruptie, urticaria, pruritus)		Angioedeem, vasculaire purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Mastalgie, gevoelige borsten bij palpatie	Stoornissen van de menstruatiecyclus (waaronder doorbraakbloeding of spotting, metrorragie, menorrhagie, oligo-/amenorree, onregelmatige cycli, dysmenorree, bekkenpijn, cervicale secretie.	Gezwellen borsten, premenstruele symptomen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenische aandoening, (asthenie, moeheid, malaise), perifeer oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsverlies	

* zie hieronder voor meer informatie

Risico op mammacarcinoom

- Er wordt een tot tweemaal hoger risico op mammacarcinoom gemeld bij vrouwen die langer dan 5 jaar een gecombineerde oestroprogestatieve behandeling innemen.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- Het risico hangt af van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 5 jaar
--------------------------------	--	--------------	--

		HST met alleen oestrogeen	
50	13,3	1,2	2,7
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	13,3	1,6	8,0
*Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op : Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

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

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8
*Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op : Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

WHI-studie VS – Extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdinterval (jaar)	Incidentie per 1 000 vrouwen uit de placebogroep over een periode van 5 jaar	Relatief risico & 95 % BI	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 % BI)
Alleen CEE (geconjugeerde paardenoestrogenen)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ¹
CEE+MPA (medroxyprogesteronacetaat) & progestativum‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Bij beperking van de analyse tot de vrouwen die geen HST gebruikten vóór de studie, werd geen risicostijging waargenomen tijdens de eerste 5 jaar behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen die geen hysterectomie ondergaan hebben

Het risico op endometriumkanker bedraagt ongeveer 5 per 1 000 vrouwen die geen hysterectomie ondergaan hebben en die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen die geen hysterectomie ondergaan hebben, wordt het gebruik van een HST op basis van alleen oestrogenen afgeraden omwille van het hoger risico op endometriumkanker (zie rubriek 4.4). In functie van de gebruiksduur van oestrogenen alleen en van de oestrogeendosis, varieerde de stijging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gevallen op 1 000 vrouwen tussen de 50 en 65 jaar oud.

¹ WHI-studie uitgevoerd bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hadden, toonde geen stijging van het borstkankerrisico

Toevoeging van een progestativum gedurende minstens 12 dagen per cyclus aan een behandeling op basis van alleen oestrogenen vermijdt deze risicostijging.

Tijdens de MWS-studie was er geen verhoging van het risico op endometriumkanker gedurende 5 jaar bij gebruik van een gecombineerde (sequentiële of continue) HST (RR 1,0 (0,8 - 1,2)).

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3 tot 3 keer hoger risico op veneuze trombo-embolie (VTE), met name diepe veneuze trombose of longembolie. Het voorkomen van VTE is vooral hoger tijdens het eerste jaar HST-gebruik (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies staan hieronder:

WHI-studies– Extra VTE-risico over een gebruikperiode van 5 jaar

Leeftijdinterval (jaar)	Incidentie per 1 000 vrouwen uit de placebogroep over een periode van 5 jaar	Relatief risico & 95 % BI	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters
Orale behandeling met enkel oestrogenen ²			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
Orale behandeling met een oestroprogestatieve combinatie			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

Risico op coronair lijden

Het risico op coronaropathie is iets hoger bij gebruiksters van een oestroprogestatief combinatiepreparaat na de leeftijd van 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogenen alleen of van een oestroprogestatief combinatiepreparaat gaat gepaard met een 1,5 keer hoger relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op hemorragisch cerebrovasculair accident stijgt niet tijdens het gebruik van een HST.

Dit relatief risico hangt niet af van de leeftijd noch van de gebruiksduur, maar omdat dit risico initieel sterk afhangt van de leeftijd, stijgt het totale risico op cerebrovasculair accident met de leeftijd bij vrouwen die een HST gebruiken (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI-studies – Extra risico op ischemisch cerebrovasculair accident ³ over een gebruikperiode van 5 jaar

Leeftijdinterval (jaar)	Incidentie per 1 000 vrouwen uit de placebogroep over een periode van 5 jaar	Relatief risico & 95 % BI	Extra gevallen per 1 000 gebruiksters over een periode van 5 jaar
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

² Studie bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben

³ Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische cerebrovasculaire accidenten.

Andere bijwerkingen die gemeld werden in verband met oestroprogestatieve behandeling (waaronder estradiol / dydrogesteron).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd

Oestrogeendependente neoplasmata, zowel benigne als maligne, bijv. endometriumkanker, ovariumkanker. Vergroting van progestageendependente neoplasmata, bijv. meningioom.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Lupus erythematodes disseminatus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen :

Hypertriglyceridemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vermoedelijk dementie, chorea, verergering van epilepsie

Oogaandoeningen

Niet verdragen van contactlenzen, sterkere kromming van de cornea

Bloedvataandoeningen:

Arteriële trombo-embolie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Pancreatitis (bij vrouwen met vooraf bestaande hypertriglyceridemie)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Polymorf erytheem, erythema nodosum, chloasma of melasma dat kan voortduren na stopzetting van het geneesmiddel

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Beenkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Fibrocytische borsten, cervixerosie

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen:

Verergering van porfyrie

Onderzoeken :

Stijging van de totale thyroïdhormonen

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

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Zowel estradiol als dydrogesteron zijn weinig toxische stoffen. De symptomen die bij overdosering kunnen voorkomen zijn : nausea, braken, gevoelige borsten, draaierigheid, buikpijn, slaperigheid / moeheid en spotting. Het is weinig waarschijnlijk dat een specifieke of symptomatische behandeling vereist is.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Geslachtshormonen en modulatoren van het genitaal stelsel (combinatie van estradiol en dydrogesteron voor sequentiële toediening).

De ATC-code is: G03FB08

Estradiol

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 β -estradiol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon estradiol. Het vangt het verlies op aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Dydrogesteron

Dydrogesteron is een oraal progestativum met een activiteit die vergelijkbaar is met deze van parenteraal toegediende progesteron.

Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en carcinoom. Associatie met een progestageen vermindert maar annuleert niet het risico van endometriumhyperplasie gelinkt met oestrogenen bij niet gehysterectomiseerde vrouwen.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting van klachten gelinkt aan een oestrogeendeficiëntie en bloedingen
- Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie

Onttrekkingsbloedingen zijn bij 89% van de vrouwen opgetreden en duurden gemiddeld 5 dagen. De onttrekkingsbloeding begon meestal de 28ste dag van de cyclus. Tussentijdse bloedingen en/of spotting komen voor bij 22% van de vrouwen tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en bij 19 % van de vrouwen tijdens maanden 10-12 van de behandeling. Amenorree (geen bloedverlies of spotting) kwam voor in 12 % van de cycli tijdens het eerste jaar van de behandeling.

- Preventie van osteoporose
 - Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis-gerelateerd. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na beëindiging van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan die bij niet-behandelde vrouwen.

De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogenen of oestrogenen + progestageencombinaties) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

- Na twee jaar behandeling met Femoston 2/10, nam de botdichtheid van de lumbale wervels toe met 6,7% \pm 3,9% (gemiddelde \pm SD) Het percentage vrouwen waarbij tijdens de behandeling met Femoston 2/10 de botdichtheid van de lumbale wervelkolom gelijk

bleef of toenam, was 94,5%. Femoston 2/10 had ook effect op de botdichtheid van de heup.

– Na 2 jaar behandeling met Femoston 2/10 was de botdichtheid van de femurhals gestegen met $2,6\% \pm 5,0\%$ (gemiddelde \pm SD); bij de trochanter $4,6\% \pm 5,0\%$ (gemiddelde \pm SD); en bij de Ward's driehoek $4,1\% \pm 7,4\%$ (gemiddelde \pm SD). Het percentage vrouwen waarbij na de behandeling met Femoston 2/10 de botdichtheid van de heup gelijk bleef of toenam in de drie heupgebieden was 71-88%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estradiol

- Absorptie :

De absorptie van estradiol hangt af van de partikelgrootte : gemicroniseerd estradiol wordt gemakkelijk geabsorbeerd ter hoogte van het spijsverteringsstelsel.

De volgende tabel geeft de gemiddelde farmacokinetische parameters bij steady state weer van estradiol (E2), estron (E1) en estronsulfaat (E1S) voor elke dosis gemicroniseerd estradiol : De gegevens zijn gemiddelden (SD) :

Estradiol 2 mg

Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
Cmax (pg/ml)	103.7 (48.2)	622.2 (263.6)	Cmax (ng/ml)	25.9 (16.4)
Cmin (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	Cmin (ng/ml)	5.7 (5.9)
Cav (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	Cav (ng/ml)	13.1 (9.4)
ASC ₀₋₂₄ (pg.u/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (ng.u/ml)	307.3 (224.1)

- Distributie :

Oestrogenen kunnen gebonden en ongebonden zijn. Ongeveer 98 – 99% van de dosis estradiol is gebonden aan plasmaeiwitten, waarvan ongeveer 30-52% aan albumine en ongeveer 46-69% aan sekshormoon bindend globuline (SHBG).

- Biotransformatie :

Na orale toediening wordt estradiol sterk gemetaboliseerd. De belangrijkste geconjugeerde en niet-geconjugeerde metabolieten zijn estron en estronsulfaat. Deze metabolieten kunnen een bijdrage leveren aan de oestrogene werking, hetzij rechtstreeks of na omzetting tot estradiol. Estronsulfaat kan enterohepatische circulatie ondergaan.

- Eliminatie :

De belangrijkste componenten in de urine zijn glucuroconjugaten van estron en van estradiol. De eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen 10 en 16 uur.

Estrogenen worden met de moedermelk uitgescheiden.

- Variatie in functie van de dosis en toedieningsduur :

Na dagelijkse orale toediening van Femoston 2/10 bereiken de estradiolconcentraties een evenwichtstoestand na ongeveer vijf dagen.

De concentraties bereiken doorgaans een evenwichtstoestand binnen de 8 tot 11 dagen na het begin van de toediening.

Dydrogesteron

- Absorptie :

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

De volgende tabel geeft de gemiddelde farmacokinetische parameters bij steady state weer van dydrogesteron (D) en van dihydrodydrogesteron (DHD) :

Dydrogesterone 10 mg

Dydrogesteron 10 mg		
Parameters	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C _{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
ASC _{0-t} (ng.u/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- **Distributie :**

Na intraveneuze toediening van dydrogesteron, bedraagt het distributievolume bij steady state ongeveer 1 400 liter. Dydrogesteron en DHD zijn meer dan 90 % gebonden aan plasmaeiwitten.

- **Biotransformatie :**

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel gemetaboliseerd tot DHD. De maximumconcentraties van de belangrijkste actieve metaboliet 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) worden ongeveer 1,5 uur na toediening bereikt. De plasmaspiegels DHD zijn aanzienlijk hoger dan de spiegels van de moederstof. De verhoudingen DHD/dydrogesteron van de AUC en van de C_{max} liggen respectievelijk in de grootteorde 40 en 25. De gemiddelde terminale halfwaardetijden van dydrogesteron en DHD variëren respectievelijk tussen 5 en 7 uur, en tussen 14 en 17 uur. De gemeenschappelijke kenmerken van alle metabolieten bestaan uit het behoud van de 4,6 dieen-3-on-configuratie van de moederstof en uit de afwezigheid van 17 α -hydroxylatie. De kenmerken verklaren de afwezigheid van oestrogene en androgene effecten van dydrogesteron.

- **Eliminatie :**

Na orale toediening van gemerkte dydrogesteron wordt gemiddeld 63 % van de dosis met de urine uitgescheiden. De totale plasmaklaring is 6,4 l/min. De excretie is volledig binnen de 72 uur. DHD is in urine voornamelijk aanwezig als glucuronide.

- **Variatie in functie van de dosis en toedieningsduur:**

De farmacokinetiek bij eenmalige en meervoudige toediening is lineair voor een orale dosis van 2,5 tot 10 mg. Vergelijking van de farmacokinetiek van een eenmalige dosis met deze van meervoudige doses toont dat de farmacokinetiek van dydrogesteron en van DHD niet wijzigen bij herhaalde dosering. De evenwichtstoestand wordt bereikt na 3 dagen behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ofschoon er geen specifiek onderzoek naar de reproductietoxiciteit werd verricht bij dieren, vertoonde estradiol toxische effecten op het vrouwelijk voortplantingsstelsel en op de borstklier van honden, ratten, en muizen in onderzoek op gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij ratten toonde dat Dydrogesteron bij hoge dosissen (hoger dan de dagelijks aanbevolen dosis voor mensen) afwijkingen veroorzaakte, zoals hypospadias of hogere incidentie van uitstekende tepels.

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijver in de doelpopulatie en die een aanvulling vormen op de gegevens die al zijn opgenomen in andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPK).

Environmental Risk Assessment (ERA)

Dit geneesmiddel kan gevaarlijk zijn voor een waterig milieu. Geneesmiddelen die niet langer gebruikt worden mogen niet weggegooid worden via het huishoudelijk afval of afval water. Al

het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of teruggebracht worden naar de apotheek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de filmomhulde tablet

Lactose monohydraat

Hypromellose

Maïszetmeel

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Steenrode omhulling

(voor 2 mg estradiol):
dydrogesterone):

Opadry OY-6957

Hypromellose

Macrogol 400

Talk

Rood, geel, zwart ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Gele omhulling

(voor 2 mg estradiol + 10 mg

Opadry OY-02B22764

Hypromellose

Macrogol 400

Talk

Geel ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

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

Kalenderverpakking van 28 of 3 x 28 tabletten in een PVC-Aluminium blister.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock

Samenvatting van de productkenmerken

Dublin 1, D01 YE64

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

BE173336

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1996

Datum van laatste verlenging: 13 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Datum van goedkeuring: 03/2024