

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FEMINOVA 50, 50 microgram/ 24 uur, pleister voor transdermaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister bevat 1,5 mg oestradiol hemihydraat op een pleisteroppervlakte van 15 cm², met een afgifte van 50 microgram oestradiol per 24 uur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

Achthoekige, transparante, flexibele transdermale matrixpleister met afgeronde hoeken gelegen op een te grote, verwijderbare beschermende folie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico van toekomstige breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose.

(Zie ook rubriek 4.4).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Feminova is een pleister die alleen oestrogeen bevat en die continu eenmaal per week wordt aangebracht op de huid, d.w.z. elke pleister wordt vervangen door een nieuwe na 7 dagen.

Bij vrouwen met een intacte uterus is het toevoegen van een progestageen gedurende minimaal 12 - 14 dagen van elke maandelijkse/28 daagse cyclus essentieel om endometriële hyperplasie geïnduceerd door oestrogeen te helpen voorkomen.

Voor meer gedetailleerde informatie, zie rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - "Endometriumhyperplasie").

Tenzij er eerder endometriose werd gediagnosticeerd, is het niet aanbevolen om een progestageen toe te voegen bij vrouwen zonder baarmoeder.

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

Bijgevolg moet de behandeling normaal gestart worden met één Feminova[®] 50 pleister (met een afgifte van 50 µg oestradiol per 24 uur). Als de voorgeschreven dosis de menopauzale klachten niet wegneemt dient de dosis na de eerste maanden stapsgewijs aangepast te worden door het gebruik van een transdermale pleister met een afgifte van 75 µg oestradiol per dag (Feminova[®] 75). Een maximum van 100 µg oestradiol per dag dient niet overschreden te worden. Als tekenen van overdosis, zoals gevoelige borsten, blijven aanhouden dan dient de dosis overeenkomstig te worden verminderd.

Bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan die niet behandeld worden met HST of bij vrouwen die overschakelen van een andere HST-behandeling, kan de behandeling met Feminova op elke gewenste dag gestart worden. Dit is ook van toepassing bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan die niet behandeld worden met HST of bij vrouwen die overschakelen van een andere continue, gecombineerde HST-behandeling.

Bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan die overschakelen van een sequentiële HST-behandeling, dient de behandeling met Feminova te starten nadat de vorige behandeling beëindigd is.

De nieuwe pleisters dienen telkens op andere plaatsen worden gekleefd. Aangeraden wordt de pleister onder de taille aan te brengen op een plaats met weinig rimpels, bijvoorbeeld op de billen, de heup of de onderbuik. Feminova mag niet op of dicht bij de borsten worden aangebracht.

De pleister dient aangebracht te worden op een propere, droge, gezonde en intacte huid. De pleister moet direct na het verwijderen van het omhulsel worden aangebracht. Dit gebeurt door de beide delen van de beschermingsfolie te verwijderen en daarna de pleister gedurende minstens 30 seconden tegen de huid te drukken (warmte is belangrijk voor maximale kleefkracht).

Mocht een gedeelte van de pleister of de gehele pleister voortijdig (tijdens de 7 dagen) loslaten, dan moet de pleister geheel verwijderd worden en een nieuwe worden aangebracht. Om therapietrouw te bevorderen wordt aangeraden de patiënt telkens op dezelfde dag de pleister te laten vervangen. Dit advies is tevens van toepassing als een patiënt vergeet de pleister volgens schema te vervangen. Het vergeten van een pleister vergroot de waarschijnlijkheid van doorbraakbloedingen en spotting.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, verleden van of vermoeden van borstkanker
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van veneuze trombo-embolieën of huidige veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofilie aandoeningen (bijv. proteïne C, proteïne S, of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bekende overgevoeligheid voor één van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen.
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten

minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

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

Medisch onderzoek / follow-up

Voordat 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 afgaande op deze anamnese, 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 "Mammacarcinoom") moeten raadplegen. Periodiek onderzoek, met inbegrip van adequate beeldvormende technieken, bijv. mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, 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 kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Feminova, in het bijzonder bij:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriosis
- Trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
- Aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij eerstegraads familielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

De hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk te worden gestaakt 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 migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en –carcinoom verhoogd als alleen oestrogenen gedurende lange perioden worden toegediend. Afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosis van de oestrogenen, is het gerapporteerde risico op endometriumkanker bij gebruiksters van alleen oestrogenen 2- tot 12-maal hoger dan bij niet-gebruiksters, (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.
- Het cyclisch toevoegen van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen voorkomt het verhoogde risico dat geassocieerd is met alleen oestrogenen als HST.
- Voor orale dosissen oestradiol > 2 mg, geconjugeerde equine oestrogenen > 0,625 mg en pleisters > 50 µg/dag werd de endometriale veiligheid van toegevoegde progestagenen niet aangetoond.
- 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 maligniteit uit te kunnen sluiten.
- Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden moet toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie worden overwogen bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er residuele endometriosehaarden aanwezig zijn.

Mammacarcinoom

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op borstkanker wanneer vrouwen oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten als HST gebruiken of wanneer ze uitsluitend oestrogenen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik van HST.

Oestrogeen-progestageen combinatietherapie

De willekeurige placebo-gecontroleerde studie, de WHI studie, en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn consistent in het vinden van een verhoogd risico van borstkanker, bij vrouwen die oestrogeen-progestageen combinatiepreparaat als HST nemen, dat duidelijk wordt na 3 (1-4) jaar (zie rubriek 4.8.)

Oestrogeen monotherapie

De WHI studie vond geen verhoogd risico op borstkanker bij gehysterectomiseerde vrouwen die alleen oestrogenen als HST gebruikten. Observationale studies rapporteerden meestal een licht verhoogd risico op de diagnose van borstkanker dat lager is dan dit dat wordt waargenomen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten (zie rubriek 4.8).

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

HST, vooral oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten, verhogen de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeenmonotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies inclusief de WHI studie suggereren dat het gebruik van gecombineerde HST's mogelijk geassocieerd is met een vergelijkbaar, of iets lager, risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

- Hormoonsuppletie therapie is geassocieerd met een 1,3- tot 3-maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST dan later (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofilie status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico nog verhogen. HST is bijgevolg gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, grote chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematoses (SLE), en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen overwogen worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie nodig is na een electieve ingreep, wordt het aanbevolen om 4 tot 6 weken voor de operatie de HST stop te zetten. De behandeling mag niet hernomen worden voordat de vrouw weer volledig mobiel is.
- Bij vrouwen die geen persoonlijke voorgeschiedenis van VTE hebben maar die een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd hebben, kan screening aangeboden worden na zorgvuldige counseling in verband met de beperkingen hiervan (slechts een deel van de trombofilie afwijkingen wordt bij screening geïdentificeerd). Als een trombofilie afwijking wordt geïdentificeerd die bij familieleden tot trombose heeft geleid of als het een 'ernstige' afwijking betreft (bijv. antithrombine, proteïne S, of proteïne C deficiënties of een combinatie van afwijkingen), is HST gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die reeds een chronische anticoagulatie therapie krijgen, moeten de voordelen en de nadelen van het gebruik van HST zorgvuldig afgewogen worden.
- In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten (CHZ)

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

Oestrogeen-progestageen combinatietherapie

Het relatieve risico op CHZ gedurende het gebruik van gecombineerde oestrogeenprogestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op CHZ in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van CHZ ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Oestrogeen monotherapie

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

Ischemisch CVA

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

Overige aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridaemie 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 thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jood (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 corticoïdbindend globuline (CBG) en het sekshormoonbindend 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, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn sommige aanwijzingen van een verhoogd risico op mogelijke dementie bij vrouwen die continue gecombineerde HST of alleen oestrogenen als HST starten na de leeftijd van 65 jaar.

Hepatitis C

- Tijdens klinische studies waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bij vrouwen die ook ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.
- Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (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 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

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, met name cytochroom-P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitoren, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdehormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) stimuleren.

Bij transdermale toediening wordt het first-passmetabolisme in de lever omzeild en daarom zou transdermaal toegediende HST met oestrogenen minder dan orale hormonen beïnvloed worden door enzyminductoren.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uteriene bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere farmaca

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

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen

waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (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 volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Feminova is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Feminova zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

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

Borstvoeding

Feminova is niet aangewezen tijdens de lactatieperiode.

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

Er zijn geen aanwijzingen uit de klinische gegevens over oestrogeentherapie dat Feminova enig effect heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens klinische studies met Feminova het meest frequent gemeld werden (> 10%), waren reacties op de plaats waar de pleister geplakt werd, bijvoorbeeld pruritus, erytheem, oedeem, eczeem, urticaria en veranderingen van de huidpigmentatie. Het waren meestal milde huidreacties en deze reacties verdwenen meestal 2 tot 3 dagen na het verwijderen van de pleister. Dit zijn de effecten die normaal gesproken worden gezien bij transdermale oestrogeensubstitutie therapie.

Alle bijwerkingen worden als geneesmiddel-gerelateerd beschouwd en zijn waargenomen tijdens de fase III (> 500 patiënten) en fase IV (> 10.000 patiënten) klinische studies of zijn afkomstig uit het spontane rapportagesysteem en de literatuur. Ze zijn samengevat in de volgende tabel:

Orgaansysteem (bijv. MedDRA SOC level)	Vaak voorkomende bijwerkingen (> 1/100, < 1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (> 1/1000, < 1/100)	Zelden voorkomende bijwerkingen (> 1/10.000, < 1/1000)
Huid- en subcutaan weefsel		Haarveranderingen, toegenomen zweten	
Spieren en skelet		Artralgie, beenkramp	
Centraal en perifeer zenuwstelsel	Hoofdpijn	Duizeligheid, paresthesie, migraine	
Psychiatrische aandoeningen		Angst, toegenomen eetlust, depressie, slapeloosheid,	

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

		zenuwachtigheid	
Gastro-intestinaal systeem		Misselijkheid, dyspepsie, hypogastrische pijn, braken	
Cardiovasculair		Bloeddruk wijzigingen	
Myo-, endo-, pericardiaal		Pijn op de borst	
Vasculair (extracardiaal)		Vaataandoeningen	
Voortplantings-ziekten (vrouwelijk)	Pijnlijke borsten (d.w.z. mastalgie, mastopathie, gevoelige borsten, borst vergroting)	Vaginale afscheiding, doorbraakbloedingen	Verergering van uteriene fibroïden
Gehele lichaam / algemene aandoeningen		Oedeem, vermoeidheid, gewichtsveranderingen	

Risico op borstkanker

- Een tot 2-maal verhoogd risico op een diagnose van borstkanker wordt gemeld bij vrouwen die langer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling gebruiken.
- Het verhoogde risico bij gebruiksters van alleen oestrogenen is lager dan het risico dat waargenomen wordt bij gebruiksters van oestrogeen-progestageen combinatiepreparaten.
- De mate van risico is afhankelijk van de duur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies worden voorgesteld.

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

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1000 nooit-gebruiksters van HST gedurende een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
Gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50	13,3	1,6	8,0
*Gebaseerd op de basisincidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg / m ²) Nota: Aangezien de algemene incidentie van borstkanker per EU land verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker volgens dezelfde verhouding ook veranderen.			

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

Leeftijd bij start HST	Incidentie per 1000 nooit-gebruiksters van HST gedurende een	Risico ratio	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters na 10 jaar

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

(jaar)	periode van 10 jaar (50-59 jaar)*		
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
Gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50	26,6	1,8	20,8
*Gebaseerd op de basisincidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg / m ²) Nota: Aangezien de algemene incidentie van borstkanker per EU land verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker volgens dezelfde verhouding ook veranderen.			

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

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo- arm gedurende 5 jaar	Risico ratio & 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters gedurende 5 jaar (95%CI)
CEE alleen oestrogeen			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA oestrogeen & progestageen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI studie bij vrouwen zonder uterus die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde

‡Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, was er geen verhoogd risico zichtbaar tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

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

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

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

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

Ovariumkanker

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

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op 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 is geassocieerd met een 1,3-3-maal verhoogd relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4). De resultaten van de WHI studies worden voorgesteld:

WHI Studies – Bijkomend risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar	Risico ratio en 95%CI	Bijkomende gevallen per 1000 HST gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oraal gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Studie bij vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekten

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

Risico op ischemisch CVA

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

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

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

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

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

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een oestrogeen/ progestageen behandeling:

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Als gevolg van de toedieningsweg is een overdosering onwaarschijnlijk. Indien dit toch het geval is, is het verwijderen van de pleister de enige noodzakelijk te nemen maatregel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oestrogenen
ATC code: G03 A03

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Oestrogeen voorkomt botverlies als gevolg van menopauze of ovariectomie.

Informatie uit klinische studies

Verlichting van symptomen van oestrogeendeficiëntie en bloedingspatronen:

Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie. Bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan hangt het bloedingsprofiel af van het type en de dosis van het progestageen en de duur van het gebruik ervan in combinatie met Feminova.

Preventie van osteoporose

Oestrogeendeficiëntie tijdens de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa teloor met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Gegevens uit de WHI-studie en de meta-analyses toont dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico van heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de bewijzen daarvoor zijn nog beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na het aanbrengen van het transdermale systeem met oestradiol wordt binnen 3 uur een therapeutische oestradiolspiegel bereikt en gehandhaafd gedurende de gehele toedieningsperiode van de transdermale pleister (7 dagen). Maximale oestradiolplasmaconcentraties (C_{max}) variëren van 59 tot 155 pg/ml (voor baseline gecorrigeerd geometrisch gemiddelde 92 pg/ml) en de AUC_{0-168h} waren tussen 2478 en 10694 h*pg/ml (voor baseline gecorrigeerd geometrisch gemiddelde 5188 h*pg/ml). De gemiddelde plasmaconcentratie (C_{av}) is 42 pg/ml (bereik: 20 tot 145 pg/ml) en de gemiddelde C_{pre} (laagste concentratie voordat de nieuwe pleister wordt aangebracht) is 29 pg/ml. Na het verwijderen van de transdermale pleister bereikt de oestradiolconcentratie een waarde van voor de behandeling (onder 10 pg/ml) binnen 12 uur.

Door de transdermale toediening is er geen hepatisch first-passeffect zoals bij orale toediening; estradiol bereikt de circulatie in ongewijzigde vorm in fysiologische hoeveelheden. De therapeutische estradiolspiegels zijn vergelijkbaar met de spiegels die in de folliculaire fase worden waargenomen.

De lever is het belangrijkste orgaan voor het metabolisme van oestradiol. De voornaamste metaboliëten zijn estron en estriol en hun conjugaten (glucuronide en sulfaat). Oestradiol wordt in de urine meestal als glucuronide en sulfaat uitgescheiden. Binnen 24 uur na verwijdering van de transdermale pleister benadert de waarde van de urine-uitscheiding die van vóór de behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies met oestradiol toonden geen verwachte oestrogene effecten. Er zijn geen preklinische gegevens, relevant voor de voorschrijvende arts, die nog niet in andere delen van de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen (zie in het bijzonder rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

bescherm laag: transparante polyethyleentereftalaat (PET) folie
klevende matrix: styreen-isopreen blok copolymeer, glycerine-esters van volledig gehydrogeneerde resines

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Feminova 50, is per pleister verpakt in een gesloten zakje van gelaagd folie. De lagen bestaan uit papier / polyethyleen / aluminium / ethyleencopolymeer.

Verpakkingen:

doos met 4 of 12 pleisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijder, nadat u de pleister uit het gelaagde zakje heeft gehaald, beide lagen van de beschermende folie. Probeer de kleefstof niet aan te raken. Druk de pleister op de droge en propere huid van de linker of rechter bil. Druk de pleister met de palm van de hand ten minste 30 seconden tegen de huid, om zo verzekerd te zijn van optimale kleefkracht.

Aanbevolen plakplaatsen zijn propere en intacte delen van de huid van de romp onder de taille. Feminova mag niet op of dicht bij de borsten worden geplakt.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Nadat de gebruikte pleister is verwijderd, moet hij gevouwen worden en bij het gewone huisvuil worden weggegooid.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Ierland

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

BE188605

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/12/1997
Datum van laatste hernieuwing: 11/12/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025