SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg 17β-oestradiol (als hemihydraat) en 14 tabletten elk met 2 mg 17 β-oestradiol (als hemihydraat) en 10 mg dydrogesteron.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat 118,2 mg (steenrode fimomhulde tablet) en 109,4 mg (gele filmomhulde tablet).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Ronde, biconvexe tabletten aan één kant gemarkeerd met '379' (7mm).
Steenrode 2 mg tabletten en gele 2 mg/10 mg tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsuppletietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij vrouwen die tenminste 6 maanden in de menopauze zijn.

Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Femoston dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten, die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

Ervaring met behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Femoston 2/10 wordt dagelijks oraal ingenomen volgens een continu sequentieel schema, zoals hieronder beschreven.

Per cyclus van 28 dagen wordt er gedurende de eerste 14 dagen eenmaal daags een steenrode tablet met oestradiol ingenomen en gedurende de daarop volgende 14 dagen wordt eenmaal daags een gele tablet met oestradiol en dydrogesteron ingenomen, zoals aangegeven op de kalenderverpakking voor 28 dagen.

Na een cyclus van 28 dagen begint op de 29^{e} dag een nieuwe cyclus van 28 dagen. De behandelingscycli volgen elkaar dus zonder onderbreking op.

Voor de behandeling van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).
In het algemeen dient sequentiële gecombineerde behandeling te worden gestart met Femoston 1/10.
Afhankelijk van de klinische respons kan de dosering dienovereenkomstig worden aangepast.

Bij vrouwen die geen hormoonsuppletietherapie ontvangen of bij vrouwen die overstappen van een continu gecombineerde hormoonsuppletietherapie, kan de behandeling op elke gewenste dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van een cyclische of continue sequentiële hormoonsuppletietherapie dient de behandeling te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.

In geval een tablet is overgeslagen wordt aangeraden verder te gaan met de volgende tablet zonder de vergeten tablet alsnog in te nemen. Het vergeten van een tablet kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

Femoston 2/10 kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Femoston 2/10 bij pediatrische patiënten.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom;
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van een trombofile aandoening (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 een leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie;
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één 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 hormoonsuppletietherapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van 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.

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / follow up
Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borst- onderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie de rubriek "Mammacarcinoom" hieronder).
Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

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:
- Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische Lupus Erythematodes
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Meningeoom
Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld in verband met het gebruik van Femoston 2/10. Patiënten moeten volgens de klinische praktijk worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen. Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet elke behandeling met Femoston 2/10 worden gestopt (zie rubriek 4.3). Er is afname van de tumor waargenomen na het staken van de behandeling.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken
Hormoonsuppletietherapie 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 migraineachtige hoofdpijn.
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en carcinoom
- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met

niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd.
- Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.
- Doorbraakbloeding 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.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:
- Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative Study (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. Het verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie:
- In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationele studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de diagnose van mammacarcinoom gerapporteerd dat lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (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.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

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-emboliën

- HST 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 behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

- Patiënten met een bekende trombofile status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m^2), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematodes (SLE) en carcinoom.
  Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

- Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraadsfamilielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofile aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombofiele aandoening wordt geïdentificeerd, die bij familie gepaard gaat met trombose of als de aandoening ernstig is (bijv. antitrombine, proteïne S of proteïne C deficiënties of een combinatie van aandoeningen) is HST gecontra-indiceerd.

- Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

- In geval een VTE zich ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de inname van medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijv.: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten (CAD)
Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogenen kregen.

<u>Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:</u>
Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten 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.

<u>Oestrogeen monotherapie</u>
In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire hartziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeen monotherapie gebruikten.

Ischemisch Cerebrovasculair Accident (CVA)
Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident.

Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een CVA in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

- Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir **en dasabuvir** met **of** zonder **ribavirine** kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir **of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelengebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.
- Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, **en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine** 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 **volgende** combinatietherapie**ën:** ombitasvir/paritaprevir/ritonavir **en dasabuvir** met of zonder **ribavirine;** glecaprevir/pibrentasvir **of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.** Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie derhalve goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletietherapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasmatriglyceriden met pancreatitis tot gevolg.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije en/of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.
- Deze oestrogeen-progestageen combinatie is geen anticonceptiemiddel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen studies met betrekking tot interacties uitgevoerd.

De werkzaamheid van oestrogenen en progestagenen kan verstoord zijn:

- Het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor P450 enzymen. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (fenobarbital, fenytoine, carbamazepine) en antibacteriële /antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).
- Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden.
- Ook bij fytotherapeutische preparaten die sintjanskruid (*Hypercicum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) toenemen.
- Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen
Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir **en dasabuvir** met **of** zonder **ribavirine** kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende 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 ethinyloestradiol, zoals oestradiol**, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine** 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 **volgende** combinatietherapi**eën:** 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
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 adequate gegevens over het gebruik van oestradiol/dydrogesteron tijdens de zwangerschap. Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor de beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch effect aan.

Borstvoeding
Femoston 2/10 is niet geïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Femoston 2/10 is niet geïndiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

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 of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die in klinische onderzoeken met oestradiol/dydrogesteron zijn behandeld, zijn hoofdpijn, buikpijn, pijnlijke/gevoelige borsten en rugpijn.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies (n= 4929) met de frequenties, zoals hieronder aangegeven. *Bijwerkingen uit spontane meldingen die niet zijn waargenomen in klinische studies zijn toegevoegd aan de frequentie "zelden".

Orgaansysteem	**Zeer vaak ≥1/10**	**Vaak ≥1/100 tot <1/10**	**Soms ≥1/1.000 tot <1/100**	**Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis	Cystitis-achtige klachten	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd			Vergroting van myomen	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Hemolytische anemie*
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen		Depressie; Nervositeit	Libido-verandering	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine; Duizeligheid		Meningeoom*
Oogaandoeningen				Steiler worden van de cornea*; Intolerantie voor contactlenzen*
Hartaandoeningen				Myocard infarct
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie*; Hypertensie; Perifeer vaatlijden; Varicose	Beroerte*
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Misselijkheid; Braken; Flatulentie	Dyspepsie	
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie (soms gepaard gaand met geelzucht, een slap/zwak gevoel of	

Orgaansysteem	**Zeer vaak ≥1/10**	**Vaak ≥1/100 tot <1/10**	**Soms ≥1/1.000 tot <1/100**	**Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000**
			malaise en buikpijn); Galblaas-aandoeningen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. huiduitslag, urticaria, jeuk)		Angio-oedeem; Erythema nodosum*; Vasculaire purpuraChloasma of melasma die kunnen blijven bestaan na het staken van de behandeling*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn			Beenkrampen*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke/gevoe-lige borsten	Menstruatiestoor-nissen (waaronder postmenopauzale spotting, metrorragie, menorragie, oligo/amenorroe. onregelmatige menstruatie, dysmenorroe); Pijn in het bekken; Cervicale afscheiding	Groter worden van borsten; Premenstrueel syndroom (PMS)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Asthenische aandoeningen (asthenie, vermoeidheid, malaise); Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsafname	

<u>Risico op mammacarcinoom</u>

- Een tot 2 maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk 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/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST gebruiksters gedurende 5 jaar (50 – 54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
		Oestrogeen mono HST	
50	13,3	1,2	2,7
		Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST	
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/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 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 EUland verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies - extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio & 95% Betrouwbaarheidsinterval (CI)	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
CEE oestrogeen mono HST			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+ MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI studie bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.
‡Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor aanvang van de studie werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

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

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen, omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 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 wordt geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI worden hieronder weergegeven:

WHI Studies - extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95% CI	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
Orale oestrogeen mono HST*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST			
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 ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI studies - extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95% CI	Extra gevallen per 1.000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

Andere gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met oestrogeen/ progestageen behandeling:

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd:
Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata, bijvoorbeeld endometrium carcinoom en ovariumkanker. Toename van omvang van meningeomen.

Immuunsysteemaandoeningen:
Systemische Lupus Erythematodes (SLE).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Hypertriglyceridemie.

Zenuwstelselaandoeningen:
Mogelijke dementie, chorea, verergering van epilepsie .

Bloedvataandoeningen:
Arteriële trombo-emboliën.

Maagdarmstelselaandoeningen:
Pancreatitis (bij vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie).

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Erythema multiforme.

Nier- en urinewegaandoeningen:
Urine-incontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
Fibrocystische borstaandoening, uterine cervicale erosie.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen:
Verergering van porfyrie.

Onderzoeken:
Verhoogd gehalte aan totaal thyroid hormoon.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zowel oestradiol als dydrogesteron zijn stoffen met een geringe toxiciteit. Symptomen, zoals misselijkheid, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen kunnen optreden in geval van overdosering. Het is niet waarschijnlijk dat enige specifieke of symptomatische behandeling noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten
De hierboven beschreven informatie geldt ook voor overdosering bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urogenitaal systeem en geslachtshormonen, progestagenen en oestrogenen, sequentiële middelen
ATC-code: G03FB08.

Oestradiol
Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β-oestradiol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol. Het substitueert voor het verlies 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 actief progestageen dat een activiteit heeft vergelijkbaar aan parenteraal toegediend 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. De toevoeging van een progestageen vermindert het oestrogeen geïnduceerde risico grotendeels bij vrouwen met een uterus.

Informatie uit klinische studies
- Verlichting van de symptomen van oestrogeentekort en bloedingspatronen.
- Verlichting van climacterische klachten werd bereikt in de eerste behandelweken.

89% van de vrouwen kreeg een regelmatige onttrekkingsbloeding die gemiddeld 5 dagen duurde. De onttrekkingsbloeding begon meestal op dag 28 van de cyclus. 22% van de vrouwen had last van doorbraakbloedingen of spotting gedurende de eerste 3 maanden behandeling; bij 19% van de vrouwen was dit gedurende de 10^{e} tot 12^{e} maand van de behandeling. Amenorroe (geen bloeding of spotting) trad bij 12% van de cycli op gedurende het eerste jaar van de behandeling.

<u>Osteoporose preventie</u>
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 dosisgerelateerd. Bescherming lijkt effectief te zijn 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 (oestrogeenpreparaten of combinatiepreparaten) 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 bij wie osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens m.b.t. deze patiëntengroep zijn beperkt.

Na twee jaar behandelen met Femoston 2/10, nam de botdichtheid van de lumbale wervels toe met 6,7% ± 3,9% (gemiddeld ± SD) Het percentage vrouwen waarbij tijdens de behandeling 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 twee jaar behandeling met Femoston 2/10 was de botdichtheid bij de femurhals gestegen met 2,6% ± 5,0% (gemiddeld ±SD), bij de trochanter 3,5% ± 5,0% (gemiddeld ±SD) en bij de Ward's driehoek 4,1% ± 7,4% (gemiddeld ±SD). Het percentage vrouwen waarbij na de behandeling met Femoston 2/10 de botdichtheid in de 3 heupgebieden gelijk bleef of toenam, was 71-88%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oestradiol
Absorptie:
Absorptie van oestradiol is afhankelijk van de deeltjesgrootte: gemicroniseerd oestradiol wordt gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.

Onderstaande tabel geeft de gemiddelde steady state farmacokinetische parameters van oestradiol (E2), oestron (E1) en oestronsulfaat (E1S) voor elke dosis gemicroniseerd oestradiol. Data worden gepresenteerd als gemiddelden (SD).

Oestradiol 2 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
C_{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (131)	C_{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C_{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C_{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC_{0-24} (pg.h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

Distributie:
Oestrogenen kunnen gebonden of ongebonden voorkomen. Ongeveer 98-99% van de oestradioldosis bindt aan plasmaproteïnen, waarvan ongeveer 30-52% aan albumine en ongeveer 46-69% aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG).

Biotransformatie:
Na orale toediening wordt oestradiol op grote schaal gemetaboliseerd. De voornaamste ongeconjugeerde en geconjugeerde metabolieten zijn oestron en oestronsulfaat. Deze metabolieten kunnen bijdragen aan de oestrogeenactiviteit, hetzij direct, hetzij na conversie in oestradiol. Oestronsulfaat kan de enterohepatische kringloop ondergaan.

Eliminatie:
Van oestron en oestradiol zijn de glucuroniden de voornaamste bestanddelen in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen de 10 en 16 uur.
Oestrogenen worden uitgescheiden in de moedermelk.

Afhankelijkheid van dosering en tijd:
Na dagelijkse orale toediening van Femoston bereiken de oestradiolconcentraties een steady state na ongeveer 5 dagen.
In het algemeen blijken steady state concentraties te worden bereikt binnen 8 tot 11 dagen doseren.

Dydrogesteron

Absorptie:

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

De volgende tabel geeft de gemiddelde farmacokinetische parameters van dydrogesteron (D) en dihydrodydrogesteron (DHD). Data worden gepresenteerd als gemiddelden (SD).

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)
Cav (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Distributie:

Na intraveneuze toediening van dydrogesteron is het steady-state distributievolume ongeveer 1400 l. Dydrogesteron en DHD zijn voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie:

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel gemetaboliseerd tot DHD. De spiegels van de voornaamste actieve metaboliet 20α-dihydrodydrogesteron (DHD) vertonen een piek ongeveer 1,5 uur na de toediening. De plasmaspiegels van DHD zijn substantieel hoger dan van het aanverwante geneesmiddel. De AUC en C_{max} ratio's van DHD en dydrogesteron zijn in de orde van grootte van respectievelijk 40 en 25. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van dydrogesteron en DHD varieert van respectievelijk 5 tot 7 en 14 tot 17 uur. Een gemeenschappelijk kenmerk van alle gekarakteriseerde metabolieten is het behoud van de 4,6-diëen-3-on -configuratie van het oorspronkelijke molecuul en de afwezigheid van 17α-hydroxylering. Dit verklaart de afwezigheid van oestrogene en androgene effecten van dydrogesteron.

Eliminatie:

Na orale toediening van gelabeld dydrogesteron wordt gemiddeld 63% van de dosis uitgescheiden in de urine. De totale plasmaklaring is 6,4 l/minuut. Binnen 72 uur is de excretie volledig. DHD is in de urine voornamelijk aanwezig als het geconjugeerde glucuronzuur.

Afhankelijkheid van dosering en tijd:

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige dosering zijn lineair in de orale doseringsrange van 2,5 tot 10 mg. Vergelijking van de kinetiek van enkelvoudige en meervoudige dosering laat zien dat de farmacokinetiek van dydrogesteron en DHD niet verandert als gevolg van herhaald doseren. Steady state werd bereikt na 3 dagen behandelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor de voorschrijver zijn er geen relevante preklinische gegevens, die aanvullend zijn op de gegevens die reeds genoemd zijn in andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

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

Samenstelling van de tabletkern:
Lactose monohydraat
Hypromellose
Maïszetmeel
Colloïdaal siliciumdioxide (anhydride)
Magnesiumstearaat

Samenstelling van de filmcoating:

Formulering	**Tabletkleur**	**Samenstelling**
2 mg oestradiol	steenrood	Titanium dioxide (E171) Rood ijzeroxide (E172) Zwart ijzeroxide (E172) Geel ijzeroxide (E172) Hypromellose Macrogol 400 Talk
2 mg oestradiol en 10 mg dydrogesterone	geel	Titanium Dioxide (E171) Geel ijzeroxide (E172) Hypromellose Macrogol 400 Talk

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

PVC-Aluminium blisterverpakkingen in een bedrukt, kartonnen doosje.

Blisterverpakking: 28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
280 (10 x 28) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsvormen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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.

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

Abbott B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Nederland

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

Femoston 2/10 is in het register ingeschreven onder RVG 17490.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 1995.
Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 8 oktober 2025.