

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Estradiol Sandoz tablet 2 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat: 2 mg estradiol (als hemihydraat).

Hulpstof met een bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 80,68 mg lactose (als lactose monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauw, rond met aan één zijde een breukstreep (snap-tap).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

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 gecontraïndiceerd zijn.

Estradiol Sandoz tablet 2 mg is een product met alleen oestrogeen, dit is in het bijzonder geïndiceerd voor vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en die geen combinatie met progestageen nodig hebben. Bij vrouwen met een intacte uterus moet Estradiol Sandoz tablet 2 mg gecombineerd worden met een geschikt progestageen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de aanvang en de voortzetting van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagst werkzame dosis gebruikt te worden gedurende de kortst mogelijke periode (zie ook rubriek 4.4). De behandeling van postmenopauzale symptomen dient gestart te worden met eenmaal daags 1 mg estradiol (½ filmomhulde tablet). Als na 3 maanden van behandeling de symptomen niet voldoende onder controle zijn gebracht, kan de dosering aangepast worden tot eenmaal daags 2 mg estradiol.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet dient met voldoende vloeistof ingenomen te worden (bijv. een glas water).

Vrouwen met een uterus:

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met Estradiol Sandoz tablet 2 mg aan te vullen met een therapie met progestagenen om de ontwikkeling van een oestrogeengestimuleerde endometriumhyperplasie te voorkomen (zie ook 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Voor orale doseringen van > 2 mg estradiol is de veiligheid van de toegevoegde progestagenen m.b.t. het endometrium niet onderzocht.

Twee behandelingschema's kunnen worden toegepast:

Cyclisch:

Het oestrogeen wordt cyclisch gedoseerd met een behandelingsvrije periode, gewoonlijk 21 dagen behandeling, gevolgd door een periode van 7 dagen zonder behandeling. Het progestageen wordt gewoonlijk toegevoegd gedurende 12-14 dagen van de cyclus (dag 8 (10)-21 van de cyclus). Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de behandelingsvrije periode.

Continu sequentieel:

Het oestrogeen wordt continue toegediend. Het progestageen wordt gewoonlijk toegevoegd gedurende 12-14 dagen (of meer) van elke 28-daagse cyclus (dag 15 (17)-28 van de cyclus) in sequentie. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met een progestageen.

Vrouwen zonder een uterus:

Tenzij endometriose eerder is gediagnosticeerd, wordt bij vrouwen zonder een uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

Estradiol Sandoz tablet 2 mg wordt continu eenmaal per dag toegediend.

Bij vrouwen die nooit hormoonsuppletie therapie (HST) hebben gehad of die overgaan van een gecombineerde continue HST, kan de behandeling op elke dag gestart worden. Als de patiënt momenteel sequentiële HST gebruikt, moet de huidige behandelingscyclus echter worden afgemaakt voordat begonnen wordt met de behandeling met Estradiol Sandoz tablet 2 mg.

Voor de preventie van osteoporose is de dosering 2 mg per dag.

Als één tablet is vergeten, moet deze zo snel mogelijk alsnog ingenomen worden. Als meer dan 12 uur voorbij zijn gegaan, 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.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker; verleden van borstkanker
- Aanwezigheid of verdenking van andere oestrogeen-afhankelijke kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Eerdere of huidige veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van trombofilie aandoeningen (bv. proteïne C, proteïne S of antitrombine-deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina pectoris, myocardinfarct, beroerte)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient een behandeling met hormoonsuppletietherapie (HST) alleen gestart te worden voor symptomen die de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. In alle gevallen dient 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 hormoonsuppletietherapie (HST) wordt gestart of herstart, moet een volledige medische persoonlijke en familieanamnese worden afgenomen. Lichamelijk (inclusief bekken en borst) onderzoek dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie "Borstkanker" hieronder).

Onderzoek, met inbegrip van geschikte instrumenten bijvoorbeeld mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen, aangepast aan 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 Estradiol Sandoz tablet 2 mg, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterus fibroïden) of endometriose
- Aanwezigheid van risicofactoren op trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- Aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bijv. borstkanker bij eerstegraads familielid
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijv. 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

Therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en carcinoom

Langdurig gebruik van alleen oestrogenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen met een uterus.

De toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus bij vrouwen met een uterus verlaagt dit risico aanzienlijk. De gerapporteerde toename van het risico op endometriumkanker bij alleen oestrogeen gebruikers varieert van 2 tot 12 maal hoger in vergelijking met de niet-gebruikers. Afhankelijk van de duur en de oestrogeendosis is het risico hoger dan bij vrouwen die geen oestrogenen gebruiken (zie rubriek 4.8). Na het beëindigen van de oestrogeenbehandeling blijft dit risico nog ten minste 10 jaar bestaan. Het cyclisch toevoegen van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/28-daagse cyclus of een continu gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling bij vrouwen met een intacte uterus, voorkomt het risico dat geassocieerd is met alleen oestrogeen als HST.

Voor orale doses van > 2 mg estradiol, is de veiligheid van de toegevoegde progestagenen m.b.t. het endometrium niet aangetoond.

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

Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden dient toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie overwogen te worden bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met 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 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-progestageen combinaties gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

De WHI studie vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen waarbij de baarmoeder verwijderd was en die alleen oestrogeen gebruikten als HST. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat aangetroffen bij gebruikers 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.

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 gebruik van gecombineerde hormoonsuppletie therapieën mogelijk geassocieerd is met een vergelijkbaar, of iets kleiner, risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

Hormoonsuppletie therapie (HST) is geassocieerd met een 1,3 – 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen 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 bekende thrombotische status hebben een verhoogd risico op VTE. HST kan dit risico verder verhogen en is daardoor gecontraïndiceerd 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/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie nodig is electieve chirurgie, dan wordt geadviseerd om 4-6 weken voor de operatie de HST tijdelijk te stoppen. De behandeling dient past hervat te worden als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na zorgvuldige afweging van de beperkingen hiervan (slechts een aantal trombofiele afwijkingen kunnen bij screening worden vastgesteld). Als een trombofiele afwijking is vastgesteld die bij familieleden tot trombose heeft geleid of als het een ernstige afwijking betreft (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten), dan is HST gecontraïndiceerd.

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

In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moet worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval van potentieel trombo-embolische symptomen (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen voor bescherming tegen myocardiinfarct bij vrouwen met of zonder coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen en progestageen of alleen oestrogeen als HST kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Omdat het basis absolute risico op coronaire hartziekten sterk afhankelijk van leeftijd is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten door gebruik van oestrogeen-progestageen zeer laag bij gezonde vrouwen die bijna in de menopauze zijn. Maar dit risico zal stijgen met het toenemen van de leeftijd.

Oestrogeen monotherapie

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens lieten geen verhoogd risico op coronaire hartziekten zien bij vrouwen waarbij de baarmoeder verwijderd was die alleen oestrogeen als HST gebruikten.

Ischemisch CVA

Gebruik van gecombineerde HST of HST met uitsluitend oestrogeen gaat gepaard met een tot 1.5 maal hoger risico op een ischaemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met het stijgen van de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Omdat echter het basisrisico van CVA sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het absolute risico toenemen met stijgen van 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 ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, 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. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridaemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens oestrogeenvervanging of HST, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking, de plasma triglyceriden sterk stegen tijdens oestrogeensuppletie, en hebben geleid tot pancreatitis.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (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 verhoogd zijn, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het geslachtshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de circulering van corticosteroïden en geslachtshormonen.

Vrije en/of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde of oestrogeenpreparatengestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren, met name cytochroom P450 enzymen, die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (bijvoorbeeld fenobarbital,

fenytoïne, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Hoewel ritonavir en nelfinavir bekend staan als sterke remmers van het metabolisme, hebben ze juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroidhormonen 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 en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon van de uterus.

Sommige laboratoriumtesten kunnen beïnvloed worden door oestrogeentherapie, zoals de glucosetolerantietesten en schildklierfunctietesten (zie rubriek 4.4).

Na transdermale toediening wordt het first-pass effect in de lever vermeden. Daarom worden transdermaal toegediende oestrogenen mogelijk minder beïnvloed door enzym inducerende middelen dan oraal toegediende hormonen.

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 ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinyloestradiol, zoals oestradiol, 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 met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Estradiol Sandoz tablet 2 mg is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Estradiol Sandoz tablet 2 mg zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor de onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding:

Estradiol Sandoz tablet 2 mg is niet geïndiceerd tijdens de lactatieperiode.

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

Estradiol Sandoz tablet 2 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn ook vermeld in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

De onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen, die zijn gemeld bij gebruikers van hormonale substitutietherapie (HST) volgens de MedDRA systeem orgaanklasse (MedDRA SOC's).

De meest gemelde bijwerking is gevoelige borsten.

Bijwerkingen zijn weergegeven naar orgaansysteem en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak, vaak, soms, zelden, zeer zelden inclusief geïsoleerde gevallen. De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met estradiol:

Orgaansysteem	Vaak voorkomende bijwerkingen (>1/100 tot <1/10)	Soms voorkomende bijwerkingen (>1/1000 tot <1/100)	Zelden voorkomende bijwerkingen (>1/10000 tot <1/1000)
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoelighedsreacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename of gewichtsafname		glucose-intolerantie
Psychische stoornissen		depressie, depressieve stemming	angst, afgenomen of toegenomen libido
Zenuwstelselaandoeningen	Insomnia, hoofdpijn	duizeligheid	migraine
Oogaandoeningen		visuele stoornissen (niet gespecificeerd)	contactlens-intolerantie
Hartaandoeningen		palpaties	
Bloedvataandoeningen		veneuze trombo-embolie	bloeddrukverhoging
Maagdarmsstelsel aandoeningen	misselijkheid, buikpijn	flatulentie, dyspepsie	braken, opgeblazen gevoel
Lever- en galaandoeningen			galstenen, galblaasziektes, abnormale leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag pruritus	erythema nodosum, urticaria	hirsutisme, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			spierkrampen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	uterus-/vagina-bloedingen met spotting, onregelmatige vaginale bloedingen, menorrhagie, leukorrhoe	gevoelige borsten, pijn in de borsten, vaginale candidiasis	dysmenorroe, vaginale afscheiding, pre-menstrueel-achtig syndroom, vergroting van de borstomvang
Algemene aandoeningen		oedeem	vermoeidheid

De volgende ongewenste bijwerkingen kunnen ook optreden bij een behandeling met Estradiol Sandoz tablet 2 mg: verlies van hoofdhaar, angio-oedeem, leiomyoom (vleesbomen), pijn in de ledematen, hartkloppingen, oppervlakkige tromboflebitis, epistaxis.

Risico op mammacarcinoom

- Een tot tweemaal verhoogd risico op een diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar een gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling kregen.
- Het verhoogde risico bij gebruikers van oestrogeen monotherapie is lager dan het risico dat gezien wordt bij gebruikers van oestrogeen-progestageen combinaties.
- De mate van risico is afhankelijk van de gebruiksduur (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 onderzoeken worden hieronder vermeld:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschatte additionele risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruikers na 5 jaar
Oestrogeen monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Gecombineerd oestrogeen-progestageen			
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²). N.b.: Omdat de achtergrondincidentie van borstkanker per EU land verschilt, zal het aantal additionele gevallen van borstkanker volgens dezelfde verhouding toenemen.			

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 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 EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

VS WHI studies – additionele risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep in 5 jaar tijd	Risico ratio & 95% BI	Additionele gevallen per 1000 HST gebruikers bij 5 jaar gebruik (95%BI)
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)
‡ Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gehad voorafgaande aan de studie, dan was er geen verhoogd risico zichtbaar gedurende de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico groter dan bij niet-gebruikers. * WHI studie bij vrouwen waarbij de baarmoeder was verwijderd, die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde.			

Endometriumkanker

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

Bij vrouwen met een baarmoeder is het gebruik van alleen oestrogeen als HST niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op endometriumkanker (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar.

Het toevoegen van een progestageen aan de oestrogeen mono-therapie en de oestrogeendosis gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study leidde het gebruik van gecombineerde HST (sequentieel of continu) gedurende 5 jaar niet tot een verhoogd risico op endometriumkanker (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 gebruikers. 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-embolieën

HST is geassocieerd met een 1,3-3-voudig verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolieën (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of pulmonaire embolie. Het optreden van een dergelijk event treedt vaker op in het eerste jaar van de HST (zie rubriek 4.4). Resultaten uit de WHI studies worden hieronder gepresenteerd:

WHI studie – Additioneel risico op VTE bij 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep in 5 jaar tijd	Risico ratio en 95% BI	Additionele gevallen per 1000 HST gebruikers
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 baarmoeder			

Risico op coronaire hartziekten

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

Risico op ischemische CVA

Het gebruik van alleen oestrogeen en een gecombineerde oestrogeen-progestageen als HST is geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd relatief risico op een ischemische CVA. Het risico op hemorragisch CVA is niet verhoogd gedurende HST.

Het relatief risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur. Maar omdat het basis risico sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toe met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI studies – Additioneel risico op ischemische CVA* bij 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep in 5 jaar tijd	Risk ratio en 95% BI	Additionele gevallen per 1000 HST gebruikers gedurende 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische CVA's			

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

- Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata, bijvoorbeeld endometrium carcinoom
- Galblaasaandoeningen

- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie optredend na het 65^e levensjaar (zie rubriek 4.4)
- Cholestatische geelzucht
- Cholelithiasis
- Droge ogen
- Traanfilm samenstelling verandert.
- Hartinfarct, beroerte
- Diarree.

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

4.9 Overdosering

Toxiciteits onderzoeken geven geen indicatie voor een risico op acute bijwerkingen bij onbedoelde inname van een veelvoud van de therapeutische dagdosis. Overdosis is niet waarschijnlijk met transdermale applicatie. Misselijkheid, braken en een onttrekkingsbloeding kunnen bij sommige vrouwen voorkomen. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oestrogenen, natuurlijk en semisynthetisch.
ATC code: G03C A03

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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 lijkt effectief zo lang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan die bij niet-behandelde vrouwen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogenen of oestrogeen + 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 bij wie osteoporose is vastgesteld, maar het bewijs daarvoor is beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 17 β -estradiol in gemicroniseerde vorm vindt snel absorptie plaats vanuit het maagdarmkanaal. Het ondergaat voor een groot deel first-pass metabolisme in de lever en andere organen.

Distributie

Na orale toediening van 2 mg doses van gemicroniseerde estradiol werden piekconcentraties bereikt van 46 $\pm$ 45 pg/ml na 8,2 $\pm$ 7,3 uur. De halfwaardetijd van 17 β -estradiol is ongeveer 12-14 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is.

Biotransformatie

Metabolisme van 17 β -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen maar ook in doelwitorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholestrogenen en verschillende oestrogensulfaten en -glucuronides.

Eliminatie

Oestrogenen worden uitgescheiden met de gal, waar ze worden gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische kringloop) en worden hoofdzakelijk in urine in biologisch inactieve vorm uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Omwille van de uitgesproken verschillen tussen de diersoorten en tussen dieren en de mens, bezitten de niet-klinische resultaten een beperkte predictieve waarde voor de toediening van oestrogenen bij de mens.

Langdurige continue toediening van natuurlijke en synthetische estrogenen bij bepaalde diersoorten verhoogt de frequentie van carcinomen van de borst, uterus, cervix, vagina, testis en lever als ook de frequentie van lymfoïde en hypofysetumoren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Silicium, colloïdaal watervrij

Tabletomhulling:

Aluminiumhydroxide
Hypromellose
Indigotine (E132)
Lactose monohydraat
Macrogol 4000
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

Aluminium/Polyvinylchloride blisterverpakkingen met 28, 3x28, 30, 60, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 26359

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2002
Datum van laatste verlenging: 2 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 1 augustus 2022