

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Estrofem 2 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere filmomhulde tablet bevat: estradiol hemihydraat, overeenkomend met 2 mg watervrij estradiol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Estrofem 2 mg: elke filmomhulde tablet bevat 36,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Blauwe, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie NOVO-280. Diameter: 6 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Estrofem 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).

De ervaring met behandeling van vrouwen boven 65 jaar is slechts beperkt.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Estrofem is een oestrogeen-monopreparaat voor hormoonsuppletie therapie.

#### Wijze van toediening

Estrofem wordt oraal toegediend, dagelijks één tablet, zonder onderbreking.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

#### ***Vrouwen met een uterus***

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met Estrofem aan te vullen met een therapie met progestagenen om de ontwikkeling van een oestrogeen gestimuleerde hyperplasie van het endometrium te voorkomen (zie ook 4.4).

Binnen elke cyclus van 28 dagen dient de oestrogeenbehandeling gedurende 12-14 dagen achtereenvolgend met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met een progestageen.

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

#### ***Vrouwen zonder uterus***

Tenzij er een voorgeschiedenis van endometriose bestaat, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen. Bij vrouwen zonder uterus kan de behandeling met Estrofem worden gestart op elke gewenste dag.

Wanneer de patiënte is vergeten een tablet in te nemen, moet de tablet zo spoedig mogelijk binnen de volgende 12 uur worden ingenomen. Wanneer meer dan 12 uur zijn verstreken 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**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom, verleden van mammacarcinoom
- Aanwezigheid, verleden of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diep veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele 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 leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Porfyrie.

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

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van 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 familie-anamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch- en borstsonderzoek) 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 worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie '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 één 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 Estrofem, in het bijzonder bij:

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

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

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

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

#### Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een 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 tenminste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continue gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het

beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Het gebruik van oestrogeenpreparaten kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie 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

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken of wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

#### *Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:*

De gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative studie (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies hebben consistent een verhoogd risico op mammacarcinoom aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken. Het verhoogde risico wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik zichtbaar (zie rubriek 4.8).

#### *Oestrogeen monotherapie:*

In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationale 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-progestageenbehandeling, 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 diep 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 trombofiele 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<sup>2</sup>), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (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 eerstegraads familielid 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 trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd).

Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

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 de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

### Coronaire hartziekten

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 oestrogeen kregen.

#### *Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie:*

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.

#### *Oestrogeen monotherapie:*

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 cerebrovasculair accident (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).

### Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden 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 totaal 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 sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensinorenine 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 combinatie preparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

#### Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met hepatitis-C-virus (HCV) infecties werden behandeld met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals estradiol) hadden vrouwen transaminasewaarden die vergelijkbaar waren aan vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Estrofem tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Hulpstoffen

Estrofem bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **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 die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor de P450 enzymen, zoals anti-epileptica ( fenobarbital,

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

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors, hebben daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroidhormonen gebruikt worden. Ook bij fytotherapeutische preparaten die sintjanskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan 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.

#### Farmacodynamische interacties

In klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir kwamen verhoogde ALAT-waarden tot meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor dan bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten zoals gecombineerde anticonceptiva. Bij gebruik van andere oestrogenen dan ethinylestradiol (zoals estradiol) hadden vrouwen een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die niet werden behandeld met oestrogenen. Echter, wegens het beperkte aantal vrouwen dat 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Estrofem mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Estrofem 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 onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

#### Borstvoeding

Estrofem mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische studies zijn pijnlijke of gevoelige borsten, buikpijn, oedeem en hoofdpijn.

Hieronder worden bijwerkingen gepresenteerd die mogelijk optreden tijdens een behandeling met Estrofem.



Systeem/Orgaan-klassen	Vaak >1/100; <1/10	Soms >1/1.000; <1/100	Frequentie niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			generaliseerde overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylactische shock) <sup>#</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	depressiviteit		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn		migraine <sup>#</sup> , cerebrovasculair accident (CVA) <sup>#</sup> , duizeligheid <sup>#</sup> , slapeloosheid
<b>Oogaandoeningen</b>		abnormale visie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		veneuze embolie	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	buikpijn, misselijkheid	dyspepsie, braken, winderigheid, opgeblazen gevoel	diarree <sup>#</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		cholelithiasis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		huiduitslag, urticaria	alopecia <sup>#</sup> , pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	beenkrampen		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	gevoelige borsten, borstvergroting, borstpijn		onregelmatige vaginale bloedingen <sup>##</sup> , vaginale candidiasis, libidoaandoeningen (niet verder gespecificeerd)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	oedeem		
<b>Onderzoeken</b>	gewichtstoename		verhoogde bloeddruk <sup>#</sup>

# Bijwerkingen gerapporteerd na toelating op de geneesmiddelenmarkt

\* Bij vrouwen met een intacte uterus

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

- Galblaasaandoeningen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

### Risico op mammacarcinoom

- 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.
- Voor gebruiksters van de oestrogeen monotherapie is het verhoogd risico lager dan voor gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hieronder gepresenteerd.

### 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<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1.000 niet-HST gebruikers over een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1.000 HST gebruikers na 5 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>HST met Oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
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<sup>2</sup>)

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<sup>2</sup>)

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruikers gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruikers na 10 jaar
<b>HST met alleen oestrogeen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>HST met oestrogeen-progestageencombinatie</b>			
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<sup>2</sup>)

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 – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% Betrouwbaarheidsinterval (CI)	Extra gevallen per 1.000 HST gebruikers over een periode van 5 jaar (95% CI)
<b>CEE oestrogeen mono HST</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST<sup>‡</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

<sup>‡</sup> Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de 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 in de niet-gebruikers.

\* WHI studie bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

### 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 Studie 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 2.000 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 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

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

HST wordt geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies 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	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
<b>Orale oestrogeen mono HST*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST</b>			
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 therapie 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**

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio 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.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan zich manifesteren als misselijkheid en overgeven. De behandeling daarvan dient symptomatisch te zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, ATC code: G03CA03.

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 $\beta$ -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

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 te zijn zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening van 17 $\beta$ -estradiol in gemicroniseerde vorm, vindt snel absorptie plaats vanuit het maagdkanaal. Het ondergaat voor een groot deel first-pass metabolisme in de lever en andere organen. Na het toedienen van een dosis van 2 mg bereikt 17 $\beta$ -estradiol een maximale plasmaconcentratie van ca. 44 pg/ml (30-53 pg/ml) binnen 6 uur. De halfwaardetijd van 17 $\beta$ -estradiol is ongeveer 18 uur. Het circuleert gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 1-2% niet gebonden is. Metabolisme van 17 $\beta$ -estradiol vindt voornamelijk plaats in de lever en darmen maar ook in doelwitorganen. Daarbij ontstaan minder actieve of inactieve metabolieten, waaronder oestron, catecholoestrogenen en verschillende oestrogensulfaten en -glucuronides. Oestrogenen worden uitgescheiden met de gal, waar ze worden gehydrolyseerd en gereabsorbeerd (enterohepatische kringloop) en hoofdzakelijk in urine in biologisch inactieve vorm.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het toxiciteitsprofiel van estradiol is bekend. Er zijn voor de voorschijver geen relevante preklinische gegevens die een aanvulling zijn op de gegevens die reeds in andere paragrafen van deze tekst zijn vermeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Hydroxypropylcellulose  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulsel:

Hypromellose  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 400  
Indigocarmine (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast bewaren.

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

1x28 tabletten in kalenderverpakking.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit de volgende 3 delen:

- de bodem van gekleurd ondoorzichtig polypropyleen;

- het ringvormige deksel van transparant polystyreen;
- de draaischijf met dagaanduiding van gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Novo Nordisk B.V.  
Flemingweg 8  
2408 AV Alphen aan den Rijn

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

RVG 09810

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 maart 1984  
Datum van laatste verlenging: 20 maart 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 8 januari 2024.