

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN (SPC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CETURA 0,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 0,5 mg estradiol als estradiol hemihydraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactose, natrium

Bevat per tablet 159 mg lactose als lactosemonohydraat.

Bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

CETURA is een witte ronde tablet met aan één zijde een breukstreep.

De breuklijn is geschikt om de tablet in twee gelijke delen te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CETURA wordt gebruikt voor:

- Puberteitsinductie bij meisjes (onder meer bij het syndroom van Turner)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Orale toediening

Puberteitsinductie bij meisjes

Meisjes: startdosering 5 µg (0,005 mg)/kg LG/dag in een éénmalige dosis.

De dosering elke 6-9 maanden verhogen tot een doorbraakbloeding ontstaat. Opklimschema: 0,25 mg (½ tablet), 0,5 mg (1 tablet), 1 mg (2 tabletten), 1,5 mg (3 tabletten), 2 mg (4 tabletten).

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg is de startdosering hoger dan 5 µg (0,005 mg)/kg LG/dag wanneer een halve tablet wordt voorgeschreven. De behandelend arts dient bij kinderen van minder dan 50 kg de gewenste startdosering te bepalen.

De maximale dosering is 2 mg/dag.

Na 2 jaar of bij het optreden van spotting of een doorbraakbloeding een cyclisch progestageen toevoegen. Het progestageen dient gegeven te worden gedurende de eerste 12-14 dagen van de maand (b.v. 5-10 mg dydrogesteron of 5-10 mg medroxyprogesteron/dag).

Als de dosering van 2 mg estradiol is bereikt dient overgegaan te worden op een combinatiepil of een anticonceptiepil.

4.3 Contra-indicaties

CETURA niet gebruiken bij:

- Bekende overgevoeligheid voor Estradiol of voor één van de hulpstoffen van CETURA
- Porfyrie
- Verleden van veneuze trombo-embolie of actieve veneuze trombo-embolieën (diepveneuze trombose, longembolie)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, hartinfarct)
- Acute leveraandoeningen zolang de leverfuncties niet zijn genormaliseerd
- Oestrogeenafhankelijke tumoren
- Mammacarcinoom in de voorgeschiedenis
- Hyperplasie van het endometrium
- Onverklaarde vaginale bloedingen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij medisch onderzoek/follow-up

Om gonadale dysfunctie te bevestigen moet voor de start van de behandeling de FSH concentratie in het bloed bepaald worden (verhoogd FSH). Als de FSH normaal is, overweeg dan een echo van de onderbuik om vast te stellen of er follikels (als voorspeller van de gonadale status) zichtbaar zijn.

Maak voor de start van de therapie tevens een echo van de onderbuik om de grootte van de uterus te bepalen.

Toevoegen van progestageen na 2 jaar of na spotting/doorbraakbloeding

Ter preventie van endometriumhyperplasie moet een progestageen aan de behandeling worden toegevoegd. Bij puberteitsinductie is dit na 2 jaar estrogeentherapie of eerder in geval van het optreden van spotting of doorbraakbloeding. Er wordt niet gelijk gestart met cyclisch progestageen omdat op deze leeftijd de borst- en baarmoederontwikkeling de kans moet hebben om normaal te verlopen.

Gevallen waarin extra voorzichtigheid is geboden

Extra voorzichtigheid met het gebruik van CETURA is aanbevolen bij patiënten:

- met diabetes mellitus
- Estrogenen kunnen de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie beïnvloeden. Patiënten met diabetes mellitus moeten met name bij het begin van de behandeling met estrogenen onder zorgvuldige controle blijven.

- met Lactose-intolerantie

CETURA bevat 159 mg Lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Lange termijn risico's

Er zijn nog onvoldoende gegevens over lange-termijn-effecten bekend. Lange-termijn-data zijn afkomstig van het gebruik van estrogeen voor anticonceptie. Bij het gebruik van estrogeen voor anticonceptie zijn lange termijn risico's gevonden. Het is onbekend of deze verhoogde risico's ook van toepassing zijn op meisjes en vrouwen die behandeld worden voor hypo-estrogenisme bij het Syndroom van Turner. De behandelend arts dient altijd alert te zijn op mogelijke cardiovasculaire aandoeningen en/of maligniteiten.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij het gebruik van hormoonpreparaten in postmenopauzale vrouwen en in premenopauzale vrouwen voor anticonceptie is de incidentie van veneuze trombo-embolieën verhoogd. Dit is met name bij een positieve familieanamnese, ernstige obesitas, systemische lupus erythematoses en andere cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis. Daarnaast is bij de patiënten met cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis (zoals atriumfibrilleren, hypertensie, valvulaire hartaandoening) het aantal arteriële trombo-embolische complicaties verhoogd. De kans op veneuze en arteriële trombo-embolieën is het grootst tijdens het eerste jaar van de behandeling. In studies met postmenopauzale vrouwen is gevonden dat het risico op coronaire hartziekten en cerebrovasculaire accidenten is verhoogd.

Maligniteiten

Een licht verhoogde incidentie van mammacarcinoom is waargenomen bij het gebruik van estrogeen voor anticonceptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op Estradiol

De metabolisering van estrogeen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij metaboliserende enzymen induceren, met name cytochroom P450 enzymen (CYP3A4) en glucuroniderende enzymen (UGT). Stoffen waarvan bekend is dat zij het (CYP3A4) metabolisme kunnen induceren zijn anti-epileptica (bijvoorbeeld fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine), antibacteriële middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine), antivirale middelen (nevirapine, efavirenz, ritonavir, nelfinavir), antimycotica (bijvoorbeeld ketoconazol, griseofulvine) en fytotherapeutische preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. Klinisch kan een toegenomen metabolisme van estrogeen leiden tot een verlaging van de estradiol-plasmaspiegel en veranderingen in de menstruatiecyclus.

Effecten van Estradiol op andere geneesmiddelen

Estradiol kan het metabolisme en de effecten van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor is het mogelijk nodig om de dosering van bepaalde geneesmiddelen aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

CETURA mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met CETURA zwangerschap optreedt, dient de behandeling te worden beëindigd, tenzij deze geïndiceerd is voor verbetering van de uterus-functie.

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

Estradiol wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen nadelige effecten gezien op de zuigeling. CETURA kan veilig gebruikt worden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid bekend door behandeling met estradiol voor hypo-estrogenisme. Een positief effect op vruchtbaarheid in Turner-syndroom patiënten is mogelijk, door herstel van de normale functie van het endometrium.

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

CETURA heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn nog onvoldoende gegevens over bijwerkingen bekend.

In een gecontroleerde klinische studie bij adolescenten met het Syndroom van Turner (n=41) zijn onderstaande bijwerkingen gemeld. De frequentie in de onderzochte populatie is achter de betreffende bijwerking vermeld.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

- Lymfoedeem (n=3, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Toename frequentie en grootte moedervlekken (n=1, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$)

Zenuwstelselaandoeningen

- Hoofdpijn
- Verergering van migraine
- Stemningsveranderingen

Oogaandoeningen

- Irritatie van de ogen bij het dragen van contactlenzen

Maagdarmstelselaandoeningen

- Misselijkheid
- Overgeven

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Erythema nodosum

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen

- Spierspasmen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Gevoelige borsten
- Pijnlijke borsten
- Vergroting van de borsten
- Verkleuring van de tepels

Algemene aandoeningen

- Gewichtsveranderingen

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn over het algemeen niet ernstig. Overdosering kan zich manifesteren als misselijkheid en overgeven. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Estrogenen, ATC-code: G03CA03

Het werkzame bestanddeel, synthetisch estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het substitueert het gebrek aan eigen estrogeenproductie.

Estradiol geeft de aanzet tot de secundaire geslachtskenmerken en houdt deze in stand.

Mensen met hypo-estrogenisme als gevolg van Turner-Syndroom hebben een verhoogd risico op comorbiditeit, zoals osteoporose. Estrogenen beschermen tegen osteoporose.

Omdat estrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren is er een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en carcinoom. Toevoeging van een progestageen aan de estrogeentherapie voorkomt dit toegenomen risico.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt estradiol volledig geabsorbeerd. Na het toedienen van een dosis van 0,5 mg bereikt Estradiol een maximale plasmaconcentratie van circa 25 pg/ml binnen 8 uur.

Metabolisme

Na orale toediening is ongeveer 5-10% van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol. Estradiol ondergaat een uitgebreid first-pass-effect en een aanzienlijk deel van de toegediende dosis wordt al in het maagdarmslijmvlies gemetaboliseerd. Samen met het presystemische metabolisme in de lever wordt ongeveer 95 % van de oraal toegediende dosis gemetaboliseerd voordat deze de systemische circulatie in gaat. De belangrijkste metabolieten zijn estron, estronsulfaat en estradiolglucuronide.

Distributie

Estradiol en metabolieten circuleren gebonden aan SHBG (37%) en aan albumine (61%), terwijl slechts ongeveer 2% niet gebonden is.

Estradiol kan de serumconcentraties van SHBG licht verhogen, op een dosisafhankelijke wijze.

Eliminatie

Vanwege het grote circulerende depot oestrogensulfaten en -glucuroniden als ook de enterohepatische recirculatie, vertegenwoordigt de terminale halfwaardetijd van estradiol na orale toediening een samengestelde parameter die afhankelijk is van al deze processen en binnen het bereik van ongeveer 13-20 uur ligt.

Estradiol en de metabolieten daarvan worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Ongeveer 10 % wordt uitgescheiden via de ontlasting.

Steady-state-condities

De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door SHBG-spiegels. Bij jonge vrouwen zijn de gemeten plasma-estradiolspiegels een samenstelling van het endogene estradiol, indien aanwezig, en het toegediende estradiol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek is estradiol carcinogeen gebleken. In dieronderzoek is reproductietoxiciteit gevonden, bij hogere doseringen dan klinisch relevant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CETURA 0,5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in een kartonnen vouwdoosje met daarin 3 PVC/Alu doordrukstrips met elk 10 tabletten.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ACE Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
ace@ace-pharm.nl

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

RVG 110115

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2012
Datum van laatste verlenging: 27 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2: 1 oktober 2018