

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LaFleur 1 mg/2 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg estradiolvaleraat (overeenkomend met 0,76 mg estradiol) en 2 mg dienogest.

Hulpstof met bekend effect: 65,36 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Rood, ronde tablet, 6 mm diameter

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, die meer dan een jaar postmenopauzaal zijn.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Start van de behandeling met LaFleur

Vrouwen die nog geen HST product gebruiken of die overstappen van een ander continu gecombineerd HST product kunnen de inname op elk moment starten.

Vrouwen die overstappen van een continu sequentieel HST preparaat moeten met de inname beginnen op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.

Vrouwen die overstappen van een cyclisch HST preparaat moeten op de dag na de behandelingsvrije periode met de inname beginnen.

LaFleur is een continu gecombineerd HST product. Er wordt een tablet per dag ingenomen. Het oestrogeen en het progestageen worden dagelijks gegeven 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)

Wijze van toediening

De tablet moet heel worden ingeslikt met vloeistof. De tabletten dienen bij voorkeur elke dag op dezelfde tijd te worden ingenomen.

Indien een tablet wordt vergeten moet het alsnog zo snel mogelijk worden ingenomen. Als er echter meer dan 24 uur verstreken is sinds inname van de laatste tablet, hoeft geen extra tablet te worden ingenomen. Indien meerdere tabletten worden vergeten kan er bloedverlies optreden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

LaFleur is niet geïndiceerd bij pediatrische patiënten.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens die aanleiding geven tot aanpassing van de dosering bij oudere patiënten. Bij vrouwen van 65 jaar of ouder zie rubriek 4.4.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

LaFleur is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. LaFleur is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

LaFleur is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De beschikbare gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering in deze patiëntenpopulatie.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker; verleden van borstkanker;
- 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 trombofiele aandoening (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of anti-trombine 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;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met hormoonsuppletie therapie (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 jongere 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 hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie "Mammacarcinoom" hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken, bijvoorbeeld 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 LaFleur, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterusmyomen) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bijvoorbeeld borstkanker bij eerstegraads familielid);
- Hypertensie;
- Leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom);
- Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen;
- Cholelithiasis;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische Lupus Erythematoses;
- 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 gebruikers 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 ten minste 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.

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.

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.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (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. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters 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 bij 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-embolieën

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 trombofilie status hebben een verhoogde kans op VTE en HST kan dit 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), zwangerschap/post-partum periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten, dienen voorzorgsmaatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie 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 VTE in de anamnese maar met een eerstegraads verwante 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 (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne S- of C-deficiëntie 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 toediening 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 gecombineerde oestrogeen-progestageen HST of HST met uitsluitend oestrogeen ontvingen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende het gebruik van gecombineerde oestrogeenprogestageen 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 zeer laag bij gezonde vrouwen rond de menopauze, maar zal stijgen met toenemende leeftijd.

Oestrogeenmonotherapie

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire vaatziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeen-monotherapie gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie en oestrogeenmonotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA). Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de verstreken tijd sinds de menopauze. Echter, aangezien het absolute risico op een CVA in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA toenemen met de leeftijd bij vrouwen die HST gebruiken (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve ingrediënten van LaFleur in de circulatie zal toenemen.

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 plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebinding globuline (TBG), wat 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, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-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 continue gecombineerde HST of HST met oestrogeen alleen gestart zijn op een leeftijd boven de 65 jaar.

ALAT-verhogingen

In klinische studies met patiënten die behandeld werden voor hepatitis C-virus infecties (HCV) met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen ALAT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-stijgingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, was het aantal ALAT-verhogingen vergelijkbaar met het aantal vrouwen dat geen oestrogenen gebruikte; vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met het combinatiegeneesmiddel ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de therapie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschrijfinformatie van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op LaFleur

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie)

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, welke betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (bijvoorbeeld barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine en topiramaat.

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke remmers van het metabolisme, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen 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. Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of dienogest of van beide verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers)

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of dienogest of van beide verhogen.

Effect van HRT 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.

Andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

In klinische studies met HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen ALAT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, was het aantal ALAT-verhogingen vergelijkbaar met het aantal vrouwen dat geen oestrogenen gebruikte; vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikte, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met het combinatiegeneesmiddel ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de therapie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van geslachtssteroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Zie rubriek 4.4 "Overige aandoeningen".

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

LaFleur mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met LaFleur zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van zwangerschappen die blootgesteld waren aan dienogest.

Dierstudies hebben geen reproductieve toxiciteit aangetoond die gerelateerd zouden kunnen worden aan het progestagene effect van dienogest (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

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

Borstvoeding

LaFleur mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van dit middel zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel geeft aan met welke frequentie de bijwerkingen van LaFleur kunnen optreden. Deze frequenties zijn gebaseerd op de frequentie waarmee de bijwerkingen zijn gemeld tijdens 4 fase III klinische onderzoeken (n = 538 vrouwen) en die worden beschouwd als ten minste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met LaFleur.

Systeem/orgaanklassen	Vaak ≥1/100, < 1/10	Soms ≥1/1.000, < 1/100
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	-	Gewichtstoename
Psychische stoornissen	-	Depressie Anorexia nervosa Agressiviteit Insomnia Somnolentie Nervositeit Anorgasmie Verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesie Hyperkinesie
Bloedvataandoeningen	-	Veneuze trombose (pijn in de benen) Tromboflebitis Hypertensie Neusbloeding
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn Diarree Braken Obstipatie Flatulentie Droge mond
Lever- en galaandoeningen	-	Galpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	-	Psoriasis Acne Pruritus Toegenomen zweetproductie Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	-	Myalgie Kramp in de benen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Uteriene/vaginale bloedingen waaronder spotting (onregelmatig bloedverlies dat meestal vermindert als de behandeling wordt voortgezet) Borstpijn Opvliegers	Afwijking van het endometrium Vaginal candidiasis Dysmenorroe Genitale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	-	Vermoeidheid Oedeem / Gegeneraliseerd oedeem/gezichtsoedeem

Risico op mammacarcinoom

Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan vijf 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/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0
<p>* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).</p> <p>Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.</p>			

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 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 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
<p>* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).</p> <p>Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.</p>			

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

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
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)
<p>* WHI study in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.</p> <p>≠ 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-gebruiksters.</p>			

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

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

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

De toevoeging van een progestageen aan oestrogeenmonotherapie 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 1,3-3 maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze tromboembolie (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 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
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 in vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekten

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

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeenmonotherapie en combinatie oestrogeen-progestageentherapie 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 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 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

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

Andere bijwerkingen die gemeld zijn in verband met oestrogeen/progestageen therapie:

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onderzoeken naar de acute toxiciteit tonen aan dat zelfs in het geval van het per ongeluk innemen van een veelvoud van de dosis, er geen risico is op het optreden van acute toxiciteit. Overdosering kan misselijkheid en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen leiden tot een onttrekkingsbloeding. Er is geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten, ATC-code: G03FA15

Estradiolvaleraat

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17 β -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht de menopauzale klachten.

Dienogest

Het werkzame bestanddeel is een derivaat van nortestosteron, met in vitro een 10-30 keer lagere affiniteit voor de progesteronreceptor vergeleken met andere synthetische progestagenen. Uit in vivo gegevens bij dieren blijkt een sterke progestagene activiteit. Dienogest heeft geen significante androgene, mineraalocorticoïde of glucocorticoïde activiteit in vivo.

Omdat oestrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico op endometriumhyperplasie en

carcinoom. Toevoeging van een progestageen vermindert het oestrogeen-geïnduceerde risico op endometriumhyperplasie grotendeels bij vrouwen met een uterus.

Informatie uit klinische studies

Verlichting van oestrogeendeficiëntieklachten en het bloedingspatroon

- Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- Na 10-12 maanden behandeling werd bij 89% van de behandelde vrouwen amenorroe gezien. 27,1% van de vrouwen had tijdens de eerste drie maanden van gebruik last van doorbraakbloedingen en/of spotting en na 10-12 maanden van gebruik was dit ongeveer 11%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estradiolvaleraat

Absorptie

Na orale toediening wordt estradiolvaleraat volledig geabsorbeerd. Splitsing in estradiol en valeriazuur vindt plaats in het gastro-intestinale slijmvlies tijdens absorptie, of tijdens de eerste leverpassage. Ongeveer 6 uur na eenmalige toediening van LaFleur wordt de maximale serumconcentratie bereikt van 21 pg/ml.

Distributie

Estradiol wordt niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Slechts ongeveer 1-2% van het circulerende estradiol is aanwezig als vrij steroïde, 40-45% is gebonden aan SHBG. Het schijnbare distributievolume van estradiol na enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 l/kg.

Biotransformatie

Hieruit ontstaan Splitsing in estradiol en valeriazuur leidt tot het ontstaan van het natuurlijk estradiol en zijn metabolieten estron en estriol. Het valeriazuur ondergaat een zeer snel metabolisme. Na orale toediening is 3 tot 6% van de dosis direct biologisch beschikbaar als estradiol.

Eliminatie

De plasma-halfwaardetijd van het circulerende estradiol is ongeveer 90 minuten. Na orale toediening is de situatie echter anders. Vanwege het grote circulerende depot oestrogeensulfaten 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. De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, slechts 10% wordt via de faeces uitgescheiden.

Steady state-condities

Na dagelijkse inname neemt de serumspiegel toe met een factor 2,2. Na 4-7 dagen behandeling wordt steady state bereikt.

De minimale, maximale en gemiddelde steady state concentraties bedragen respectievelijk 21 pg/ml, 43 pg/ml en 33 pg/ml. De farmacokinetiek van estradiol wordt beïnvloed door de SHBG-spiegel.

Dienogest

Absorptie

Oraal toegediend dienogest wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Na eenmalige inname van LaFleur wordt na ongeveer 1,5 uur de maximale plasmaconcentratie van 49 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen de range van 1-8 mg.

Distributie

Dienogest wordt gebonden aan serum albumine en bindt niet aan sekshormoon bindend globuline (SHBG) of corticoïd bindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie dienogest is

ongebonden, 90% is aspecifiek gebonden aan albumine. Het distributievolume (V_d/F) van dienogest is 51 l bij vrouwen in de postmenopauze.

Biotransformatie

Dienogest wordt bijna volledig gemetaboliseerd via de bekende wegen van het steroïdmetabolisme (hydroxylering, conjugatie), voornamelijk door CYP3A4. De farmacologisch inactieve metabolieten worden snel uitgescheiden, waardoor dienogest als de belangrijkste fractie in plasma verantwoordelijk is voor ongeveer 50% van de circulerende dienogest-afgeleide verbindingen. De totale klaring na intraveneuze toediening van ^3H -dienogest is berekend op 5,1 l/u.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van dienogest na toediening van LaFleur aan postmenopauzale vrouwen bedraagt 10,5 uur. Na orale toediening van 0,1 mg/kg wordt dienogest uitgescheiden in de vorm van metabolieten, waarvan ongeveer 75% in de urine en 25% via de faeces. De eliminatiehalfwaardetijd van de metabolieten in de urine bedraagt 14 uur.

Zes dagen na orale toediening is ongeveer 86% van de toegediende dosis geëlimineerd, waarvan het grootste gedeelte binnen 24 uur, hoofdzakelijk via de urine.

Steady state-condities

Na dagelijkse inname neemt de serumconcentratie met een factor 1,3 toe en wordt na 3-4 dagen de steady state van dienogest bereikt. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening van LaFleur kan voorspeld worden aan de hand van de farmacokinetiek van een enkele dosis. De minimale, maximale en gemiddelde steady state concentratie van dienogest bedragen respectievelijk ongeveer 10 ng/ml, 63 ng/ml en 25 ng/ml. De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-concentratie.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over LaFleur bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Estradiol

Het toxiciteitsprofiel van estradiol is algemeen bekend. Er zijn geen preklinische data die relevant zijn voor de voorschrijver die niet reeds in de andere secties van de samenvatting van de productkenmerken vermeld zijn.

Dienogest

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ijzeroxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Povidon
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC (transparante)-/aluminium blisterverpakkingen (in kalenderverpakkingen)
Verpakkingsgrootten: 28 tabletten, 3 × 28 tabletten en 6 × 28 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlijn
Duitsland

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

RVG 114998

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2015
Datum van laatste verlenging: 1 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 21 december 2023.