

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oestrogel 0,75 mg/dosis, transdermale gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1,25 gram dosis activering bevat 0,75 mg estradiol als estradiolhemihydraat.

Elke gram transdermale gel bevat 0,60 mg estradiol als estradiolhemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transdermale Gel

Heldere of licht ondoorzichtige gel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Oestrogel is geïndiceerd bij postmenopausale vrouwen voor:

- HormoonSubstitutieTherapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie (in vrouwen minimaal 6 maanden na de laatste menstruatie).
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op het krijgen van fractures in de toekomst en die andere geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose, niet verdragen of niet mogen innemen (zie ook rubriek 4.4).

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Oestrogel is een solitair oestrogeen product uitsluitend bestemd voor vrouwen zonder uterus. De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte.

Voor de behandeling van post-menopauzale symptomen moet de minimaal effectieve dosis 1,25 gram gel per dag (0,75 mg estradiol) bedragen gedurende 21 dagen (3 weken) per maand, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 7 dagen (1 week).

Voor vrouwen met een intacte uterus dient het toevoegen met een progestageen te worden overwogen gedurende ten minste 12-14 dagen per maandelijkse cyclus (zie rubriek 4.4 Endometrische hyperplasie en carcinoom), in overeenstemming met het voorschrift van de arts en met verwijzing naar de goedgekeurde SPC van progestageen. Alleen progestagenen die zijn goedgekeurd voor gebruik met een oestrogeen worden aanbevolen.

Menopauzale symptomen

Elke afgemeten dosis (elke pomp activatie) van de dispenser geeft een dosis van 1,25 gram Oestrogel (0,75 mg estradiol).

Voor de start en het voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen, dient de laagst effectieve dosering en een zo kort mogelijke periode te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

De geschiktheid van de toegediende dosis, in relatie tot de voortdurende tekenen en symptomen van de menopauze, dient op zijn minst een keer per jaar te worden geëvalueerd en indien nodig dient de dosis daarop aangepast te worden.

- De gebruikelijke startdosering is één pomp activatie (1,25 gram transdermale gel, dat 0,75 mg estradiol bevat) per dag. Dit is de maximumdosering. In het merendeel van de vrouwen zal dit tot een effectieve verlichting van de menopauzale symptomen leiden.

Indien nodig kan de dosis worden aangepast na 2 of 3 behandelcycli afhankelijk van de klinische symptomen.

Tenzij er een eerdere diagnose van endometriose is, wordt het toevoegen van een progestageen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan niet aanbevolen.

Start van de behandeling

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <i>Vrouwen na de menopauze of met een onregelmatige cyclus</i> | <i>Behandeling met Oestrogel kan worden gestart op iedere dag van de cyclus.</i> |
| 2. <i>Overstappen van een continue oestrogeen-progestageen combinatie HST</i> | <i>Behandeling met Oestrogel kan worden gestart op iedere dag van de cyclus.</i> |
| 3. <i>Overstappen van een cyclische of continue sequentiële HST behandeling</i> | <i>De therapeutische behandelingscyclus moet eerst worden afgemaakt voordat met de therapie met Oestrogel kan worden begonnen</i> |

Preventie van osteoporose:

De laagst effectieve dosering voor de preventie van osteoporose is onbekend.

- De laagste dosis van Oestrogel is één pomp activatie (1,25 gram gel dat 0,75 mg estradiol bevat).

Wijze van toediening

Voor het in gebruik nemen van een nieuwe verpakking, moet de pomp gevuld worden: De eerste dosis gel moet worden weggegooid.

De gel moeten door de patiënt zelf worden aangebracht en niet door iemand anders. Huidcontact met andere volwassenen en kinderen moet worden vermeden gedurende 1 uur na het aanbrengen.

De juiste dosis van de gel moet worden genomen en worden aangebracht op schone, droge en intacte delen van de huid.

Breng een dunne laag van de gel aan op de hele arm aan de binnen- en buitenkant van pols tot de schouder of het grootst mogelijke gebied met intacte huid. Het gebied van toediening moet zo groot mogelijk zijn (zie Figuur 1).

Gebruikelijk wordt 1 pomp activatie met de dispenser aangebracht op de arm en/of schouder (en/of binnendij)

Toedieningsgebieden:



Armen van pols tot schouder



Binnendij

Figuur 1

Oestrogel moet gedurende 5 minuten drogen voordat de huid bedekt kan worden met kleding.

Oestrogel moet **NIET** worden aangebracht op of in de buurt van de borsten of in de buurt van de vagina.

De patiënt moet worden geadviseerd om de handen goed met zeep en water te wassen na aanbrengen van de gel. Het wassen van de behandelde huid of het aanbrengen van andere huidproducten moet worden vermeden gedurende tenminste 1 uur na aanbrengen van Oestrogel.

Als de patiënt een dosis vergeten is en de volgende dosis meer dan 12 uur later dient te worden toegediend, brengt u de gemiste dosis aan en de reguliere dosis op de volgende dag. Als de volgende dosis binnen 12 uur moet worden aangebracht, wacht u tot het tijd is voor de volgende applicatie.

Patiënten moeten worden geadviseerd om nooit 2 doseringen op hetzelfde tijdstip aan te brengen.

Als u een dosis vergeet, kan de kans op spotting en doorbraak bloedingen toenemen.

Patiënten moeten worden geadviseerd dat in het geval van onbedoeld huidcontact tussen een persoon en het behandelgebied op de huid van de patiënt dat niet gewassen is of bedekt met kleding, de andere persoon het gebied van de huid dat in contact is geweest zo snel mogelijk te wassen met water en zeep.

Pediatrische populatie

Er is geen relevant gebruik van Oestrogel in de pediatrie populatie.

4.3. Contra-indicaties

- Bekend zijn met of het vermoeden van het hebben van borstkanker of als de patiënt in het verleden borstkanker heeft gehad
- Bekende of vermoede oestrogenafhankelijke maligne tumor (bijvoorbeeld endometriumkanker)
- Niet gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Onbehandelde endometriumhyperplasie

- Vroegere of huidige idiopathische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofilie stoornissen (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Recente of actieve arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld angina pectoris en myocardinfarct).
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietests abnormaal blijven.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST pas worden gestart als de symptomen een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. In alle gevallen moet minimaal jaarlijks een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt en de HST mag alleen worden voortgezet als de gunstige effecten opwegen tegen de risico's.

Aanwijzingen met betrekking tot de risico's die verband houden met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. In verband met het lage niveau van absoluut risico bij jongere vrouwen, kan de balans tussen voordelen en risico's voor deze vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek en follow-up

Voordat een HST te starten of te hervatten, moet men een volledige persoonlijke en familiale anamnese afnemen.

Op geleide van fysiek onderzoek (waaronder van bekken en borsten) rekening houdend met de contra-indicaties en de voorzorgen bij het gebruik, dat moet worden uitgevoerd.

Ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling periodiek een medisch onderzoek te verrichten waarvan de frequentie en de aard van het onderzoek individueel worden aangepast. Men dient vrouwen te adviseren welke veranderingen in hun borsten ze aan de arts of verpleegkundige moeten melden (zie onder "Borstkanker").

Onderzoeken, inclusief de juiste beeldvormingstechnieken, bijvoorbeeld mammografie, dienen uitgevoerd te worden volgens huidige geaccepteerde screeningpraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van de persoon.

Aandoeningen waarvoor opvolging nodig is

Bij aanwezigheid van een van de volgende aandoeningen, aandoeningen die zich eerder hebben voorgedaan en/of zijn verergerd tijdens een zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Men dient er rekening mee te houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of kunnen worden verergerd tijdens behandeling met Oestrogel, met name:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker;
- Hypertensie;
- Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire insufficiëntie;
- Cholelithiase;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematoses;
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);

- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

Redenen voor onmiddellijk staken van de behandeling

De behandeling dient stopgezet te worden in het geval dat een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie;
- Significante verhoging van de bloeddruk;
- Nieuw optreden van migraineachtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en -carcinoom:

- Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en carcinoom verhoogd wanneer oestrogenen gedurende langdurige perioden alleen worden toegediend. De gerapporteerde verhoging van het risico op endometriumkanker onder gebruiksters van alleen oestrogeen varieert van 2 tot 12 keer hoger in vergelijking met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stoppen met de behandeling kan het risico gedurende ten minste 10 jaar verhoogd blijven. De dosis is één pomp activatie (1,25 gram gel, overeenkomend met 0,75 mg estradiol) eenmaal per dag.
- De toevoeging van een progestageen aan een cyclus gedurende ten minste 12 tot 14 dagen per maandelijkse cyclus bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt het hogere risico in verband met HST met monotherapie met oestrogeen.
- De veiligheid van toegevoegd progestageen op het endometrium is niet vastgesteld.
- Gedurende de eerste maanden van de behandeling kan doorbraakbloeding en spotting optreden. Wanneer zich spotting en doorbraak bloedingen voordoen na enige tijd tijdens de behandeling of wanneer het aanhoudt nadat de behandeling is gestopt, moet de oorzaak worden onderzocht en hiervoor kan de uitvoering van een endometriumbiopsie nodig zijn om maligne tumoren uit te sluiten.
- Onbelemmerde oestrogeenstimulering kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende follikels van endometriose. Daarom dient de toevoeging van progestagenen aan oestrogeensubstitutie therapie te worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie in verband met endometriose hebben ondergaan, als van hen bekend is dat zij resterende follikels van endometriose hebben.

Borstkanker:

De gegevens laten in het algemeen een verhoogd risico zien op borstkanker bij vrouwen die gecombineerd oestrogeen-progestageen nemen of bij vrouwen die een HST monotherapie met oestrogeen gebruiken, dat afhankelijk is van de duur van het gebruik van HST.

Combinatie van oestrogeen-progestageenbehandeling

De gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de studie Women's Health Initiative (WHI-studie), en van meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken zijn consistent in de bevinding dat er een verhoogd risico op borstkanker bestaat bij vrouwen die gecombineerd oestrogeen-progestageen nemen voor HST na ongeveer 3 (1-4) jaar (zie rubriek 4.8).

Monotherapie met oestrogeen

De WHI-studie liet geen verhoging in het risico op borstkanker zien bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan die alleen oestrogeen als HST gebruikten. Tijdens observationele onderzoeken werd meestal een kleine verhoging gerapporteerd van het risico op een diagnose van borstkanker die aanzienlijk lager is dan die die werd geconstateerd bij gebruiksters van combinaties van oestrogeen-progestageen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse lieten zien dat na stopzetten van de behandeling, het verhoogde risico na verloop van tijd daalt en dat de tijd nodig om terug te keren tot beginniveau afhankelijk is van de duur van het eerdere gebruik van HST. Wanneer HST is gebruikt gedurende 5 jaar, kan het risico gedurende 10 jaar of langer aanwezig blijven.

HST, met name combinatiebehandeling van oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van mammografische beelden, wat van negatieve invloed kan zijn op de radiologische detectie van borstkanker.

Eierstokkanker:

Eierstokkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologische aanwijzingen uit een grote meta-analyse geven een iets verhoogd risico aan bij vrouwen die alleen oestrogeen of HST met combinatie van oestrogeen-progestageen nemen, hetgeen binnen 5 jaar gebruik duidelijk wordt en na het stoppen na verloop van tijd afneemt.

Sommige andere onderzoeken, waaronder de WHI-studie, geven aan dat gebruik van gecombineerde HST's in verband kan worden gebracht met een soortgelijk of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie:

HST wordt in verband gebracht met een 1,3- tot 3 maal verhoogd risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolie. De kans op het optreden van een dergelijke gebeurtenis is groter in het eerste jaar van HST dan later (zie Rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofiele afwijkingen zijn blootgesteld aan een verhoogd risico op VTE en HST kan dit risico verhogen. HST is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE omvatten: gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten, dienen profylactische maatregelen te worden overwogen ter voorkoming van VTE na een chirurgische ingreep. Bij langdurige immobilisatie na een electieve chirurgische ingreep wordt tijdelijk stoppen met HST gedurende 4 tot 6 weken daaraan voorafgaand aanbevolen. De behandeling dient pas hervat te worden nadat de vrouw volledig gemobiliseerd is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening na zorgvuldig overleg worden aangeboden rekening houdend met de beperkingen ervan (slechts een deel van trombofiele defecten wordt door middel van screening geïdentificeerd).

Wanneer een trombofiel defect wordt geïdentificeerd dat afwijkt van trombose bij familieleden of wanneer het defect 'ernstig' is (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten) is HST gecontra-indiceerd.

Vrouwen die reeds ingesteld zijn op chronische antistolling therapie, dienen een zorgvuldige afweging te maken van de risico / batenverhouding ten aanzien van HST-gebruik.

Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, dient het gebruik van het middel te worden stopgezet. De patiënten moeten geïnformeerd dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie waarnemen (pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

Ziekte van de kransslagaders Coronaire HartZiekten (CHZ):

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde studies van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CHZ die gecombineerde oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen als HST hebben ontvangen.

Combinatie van oestrogeen-progestageenbehandeling

Het relatieve risico van CHZ tijdens gebruik van HST met een combinatie van oestrogeen+progestageen is licht verhoogd. Daar het absolute basisrisico op CHZ sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van CHZ als gevolg van het gebruik van oestrogeen+progestageencombinatie zeer laag bij gezonde vrouwen die de menopauze naderen, maar zal toenemen bij een hogere leeftijd.

Monotherapie met oestrogeen

Uit gerandomiseerde gecontroleerde gegevens werd bij het gebruik van monotherapie met oestrogeen geen verhoogd risico op CHZ gevonden bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan.

Ischemische beroerte

Combinatietherapie met oestrogeen-progestageen en monotherapie met oestrogeen worden in verband gebracht met een tot 1,5-voudige verhoging van het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet door de leeftijd of tijd sinds de menopauze. Echter, daar het basisrisico op beroerte echter sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algemene risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen:

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom dienen patiënten met een hart- of nierfunctiestoornis zorgvuldig te worden geobserveerd.

Vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie dienen nauwlettend te worden gevolgd tijdens oestrogeensubstitutie- of hormoonsubstitutie therapie, aangezien in zeldzame gevallen sterke verhogingen van plasmatriglyceriden die leiden tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij oestrogeentherapie bij deze aandoening.

Oestrogenen verhogen thyroïdbindend globuline (TBG), hetgeen leidt tot verhoogd circulerend totaal schildklierhormoon, als gemeten door middel van PBI (proteïne gebonden jodium) T4-spiegels (gemeten door middel van kolom- of door middel van radio-immunoassay) of T3-spiegels (gemeten door middel van radio-immunoassay). T3-harsopname is verlaagd, hetgeen het verhoogde TBG weergeeft. Vrije T4- en vrije T3-concentraties zijn onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen verhoogd zijn in serum, dat wil zeggen corticoïdbindend globuline (CBG), geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot verhoogde circulerende corticosteroiden en geslachtssteroiden. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties zijn onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/renine-substraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).

Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn enige aanwijzingen van verhoogd risico op mogelijke dementie bij vrouwen die starten met continu gebruik van gecombineerde HST of alleen oestrogeen als HST na de leeftijd van 65 jaar.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van middelen die de geneesmiddelmetabolisme-enzymen induceren, vooral de enzymen van cytochroom P450, zoals anti-epileptica (zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (zoals rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz). Ritonavir en nelfinavir alhoewel bekend als zijnde krachtige enzymremmers, maar gedragen zich als inductoren als ze samen met steroïdhormonen worden gebruikt. Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen stimuleren.

Met transdermale toediening omzeilt men het 'first pass'-effect door de lever en daarom zullen enzyminductoren dan ook minder effect hebben op transdermaal toegediende hormonen dan op oraal toegediende hormonen.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het profiel van baarmoederbloedingen.

Behandeling met oppervlakte actieve stoffen (bijvoorbeeld natriumlaurylsulfaat) of andere geneesmiddelen die de barrièrefunctie van de huid veranderen, kan het geneesmiddel gebonden aan de huid verwijderen en daarmee de transdermale flux wijzigen. Daarom moeten patiënten het gebruik van sterke huid cleansers en schoonmaakmiddelen (bijvoorbeeld benzalkonium of benzothonium chloride producten), huidverzorgingsproducten met een hoog alcoholgehalte, adstringentia, zonbescherming en keratolytica (salicylzuur, melkzuur) vermijden.

Het gelijktijdig gebruik van huidmedicatie die de huidaanmaak verandert (bijvoorbeeld cytostatica) moet worden vermeden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Oestrogel is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. De behandeling moet meteen worden onderbroken in geval van zwangerschap of bij vermoeden van zwangerschap. Een dreigend miskraam en suppressie van de melkproductie zijn geen indicaties voor behandeling met oestrogenen.

Tot nog toe werden in epidemiologische studies geen teratogene of foetotoxische effecten waargenomen met therapeutische doses van oestrogenen.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel is niet aangewezen tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Dit geneesmiddel is niet aangewezen voor verhoging van de vruchtbaarheid

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

Oestrogel heeft geen of een te verwaarlozen effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel.

Bijwerkingen zijn doorgaans mild en vragen zelden het staken van de behandeling. Bijwerkingen doen zich doorgaans voor in de eerste maanden van de behandeling.

Ongewenste effecten waargenomen na HST producten gebruikt in de menopauze worden weergegeven in onderstaande tabel:

Bijwerkingen zijn ingedeeld in categorieën van frequentie volgens de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$).

Systeem/ orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Zelden voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Glucose intolerantie
Psychische stoornissen		Depressie, stemmingswisselingen	Verandering in libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo, migraine	Verergering van epilepsie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, buikpijn	Winderigheid, braken	
Oogaandoeningen			Contact lens intolerantie
Bloedvataandoeningen		Veneuze thromboembolie	Arteriële hypertensie
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende levertests, cholestase en geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	Huidverkleuring, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Botpijn

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstzwellings/ pijn. Vergrote borsten, dysmenorroe, menorrhagie, metorrhagie, leukorrie, endometrische hyperplasie.	Goedaardige borst neoplasma, verhoogd volume van uterine fibroiden, leiomyoom, vaginitis, vaginale candidiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtswisselingen (toename of afname) waterretentie met perifeer oedeem.	Asthenie	Anafylactische reactie (bij vrouwen met een geschiedenis van een allergische reactie.)

Andere bijwerkingen zijn gemiddeld in relatie tot oestrogeen/ progestageen behandeling;

- Galblaasaandoening
- Huid- en onderhuid- aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, vasculaire purpura
- Mogelijk dementie na de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4)

Risico op borstkanker

- Een tot tweevoudig verhoogd risico op een diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die gedurende meer dan 5 jaar een combinatietherapie met oestrogeen-progestageen namen.
- Het verhoogde risico bij gebruiksters van monotherapie met oestrogeen is lager dan het risico dat wordt gezien bij gebruiksters van combinaties met oestrogeen-progestageen.
- Het risiconiveau is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- Absolute risico schattingen gebaseerd op resultaten van de grootste gerandomiseerde placebocontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies worden onder weergegeven.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 kg/m²

Leeftijd bij aanvang (jaar)	Incidentie over een periode van 5 jaar per 1000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50-54 jaar)*	Risicoverhouding	Extra gevallen per 1.000 vrouwen na een periode van 5 jaar HST hebben gebruik
HST op basis van alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	1-2 (2,7)
Combinatie met oestrogeen-progestageen			
50	13,3	1,6	8,0

* Genomen vanaf de basislijn-incidentiepercentages in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/m².

N.B.: daar de basislijn-incidentie van borstkanker in de EU varieert van land tot land, varieert het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel.

Geraamd bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m²)

Leeftijd aanvang (jaar)	bij	Incidentie over een periode van 10 jaar per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50- 59 jaar) *	Risicoverhouding	Extra gevallen na een periode van 10 jaar per 1.000 HST-gebruiksters
HST met alleen oestrogenen				
50		26,6	1,3	7,1
Combinatie oestrogenen-progestagenen				
50		26,6	1,8	20,8
* Berekend uitgaande van de basale incidentie in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/ m ²				
NB: aangezien de basale incidentie van borstkanker verschilt naargelang van het land van de EU, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.				

Verenigde Staten WHI-vrouwen onderzoeken – extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaar)	Incidenties per 1000 vrouwen in de placebo- arm gedurende 5 jaar.	Relatief risico met 95 % BI.	Extra gevallen per 1000 vrouwen die gedurende een periode van 5 jaar HST hebben gebruikt (95 % BI)
Alleen oestrogeen geconjugeerde paardenoestrogenen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ³
geconjugeerde paardenoestrogenen + medroxyprogesteron-acetaat oestrogeen en progestageen			
‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* ³ WHI-studie bij vrouwen die geen baarmoeder hebben, waarbij geen verhoging van het risico op borstkanker werd aangetoond			
‡ Wanneer de analyse beperkt bleef tot vrouwen die voorafgaand aan de studie geen HST hadden gebruikt, werd er tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling geen verhoogd risico waargenomen: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters			

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op elke 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van alleen oestrogeen als HST niet aanbevolen omdat het, het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van gebruik van alleen oestrogeen en van de oestrogeendosis, varieerde de verhoging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische onderzoeken tussen de 5 en 55 extra gevallen die bij elke 1.000 vrouwen tussen de leeftijd van 50 en 65 werden gediagnosticeerd.

Toevoegen van een progestageen aan monotherapie met oestrogeen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de *Million Women Study* heeft het gebruik van vijf jaar gecombineerde (sequentieel of continu) HST het risico op endometriumkanker (RR van 1,0 (0,8-1,2)) niet verhoogd.

Eierstokcarcinoom

Langdurig gebruik van HST op basis van alleen oestrogeen en een combinatie van oestrogeen-progestageen werd in verband gebracht met een klein verhoogd risico op diagnose van eierstokkanker (zie Rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische onderzoeken liet een verhoogd risico op eierstokkanker zien bij vrouwen die op dit moment HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruiken, resulteert dit in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 die geen HST gebruiken, zullen ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen gedurende een periode van 5 jaar worden gediagnosticeerd met eierstokkanker.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt in verband gebracht met een 1,3 tot drievoudig verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolie. De kans op het optreden van een dergelijke gebeurtenis is groter in het eerste jaar van HST-gebruik (zie Rubriek 4.4). Resultaten van de WHI-studies worden onder weergegeven:

WHI-studies – extra risico op veneuze trombo-embolie gedurende een gebruik van 5 jaar

Leeftijd (jaar)	Incidentie bij 1.000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar.	Relatief risico met 95% BI.	Extra gevallen bij 1.000 HST-gebruiksters
Alleen oraal oestrogeen*⁴			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinatie van oraal oestrogeen/progestageen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
* ⁴ Onderzoek uitgevoerd bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan			

Risico op aandoeningen van de kransslagaders

Het risico op aandoeningen van de kransslagaders is iets verhoogd bij gebruiksters van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST boven de leeftijd van 60 jaar (zie Rubriek 4.4).

Risico op ischemische beroerte

Het gebruik van monotherapie met oestrogeen en therapie met oestrogeen + progestageen houdt verband met een tot 1,5-voudig verhoogd risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte wordt niet verhoogd tijdens het gebruik van HST. Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of van de duur van het gebruik, maar daar het basislijnriskoo sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algemene risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd; zie Rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI-studies – extra risico van een ischemische beroerte*⁵ gedurende een gebruik van 5 jaar

Leeftijd (jaar)	Incidentie bij 1.000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar.	Relatief risico met 95% BI.	Extra gevallen bij 1.000 HST-gebruiksters
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁵ * Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen ischemische beroerte en hersenbloeding

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

Pijn in de borsten of overmatige productie van cervicale mucus kunnen een indicatie zijn van een te hoge dosis, maar een acute overdosis is niet gemeld en zal waarschijnlijk geen probleem vormen. Overdosering van oestrogeen kan misselijkheid veroorzaken en ontrekkingsbloedingen kunnen voorkomen. Er is geen specifiek antidotum en behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: G03CA03

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel – Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig.

De werkzame stof, synthetisch 17 β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het vangt het verlies op van eigen oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen, en verlicht menopauzale symptomen. Oestrogel voorkomt verlies van bot door menopauze en ovariectomie.

Werkingsmechanisme

Oestrogel behoort tot de groep van de natuurlijke fysiologische oestrogenen. De werkzame stof is klinisch en biochemisch identiek aan het humane endogene estradiol. Met Oestrogel is het mogelijk 17 β -estradiol via systemische weg toe te dienen door applicatie op een intacte huid. Het corrigeert de

OESTRO 25 AUG 2020 SPC NL

ontoereikende oestrogeenproductie bij vrouwen in de menopauze of vrouwen die een ovariëctomie hebben ondergaan en verlicht de symptomen van de menopauze. Oestrogenen voorkomen het botverlies na de menopauze of na een ovariëctomie.

Oestrogenen vormen een complex met een specifieke receptor. Dat complex stimuleert vooral de synthese van DNA en eiwitten in de cellen. Oestrogenen oefenen hun metabole effecten uit op de doelorganen. Estradiol is het oestrogeen dat het actiefst is op de receptoren. Het wordt hoofdzakelijk geproduceerd door de ovariumfollikels (van de menarche tot de menopauze). Oestrogel heeft dus een oestrogeen effect op de belangrijkste doelorganen: niet alleen de ovaria, het endometrium en de borsten, maar ook de hypothalamus, de hypofyse, de vagina, de uretra en de lever. Dat effect is vergelijkbaar met wat gewoonlijk wordt gezien in de folliculaire fase.

Door transdermale toediening van Oestrogel voorkomt men het 'first pass'-effect door de lever, dat verantwoordelijk is voor de verhoogde synthese van angiotensinogeen, VLDL-lipoproteïnen (triglyceriden) en bepaalde stollingsfactoren.

Informatie over klinische studies

Verlichting van de symptomen van de menopauze:

De symptomen van de menopauze werden verlicht vanaf de eerste weken van de behandeling. Het profiel van de onttrekkingsbloedingen en de frequentie van amenorroe hangen af van de individuele dosering van oestrogeen en progestageen.

Preventie van osteoporose

Het oestrogeentekort bij de menopauze resulteert in een verhoogde botturnover en een vermindering van de botmassa.

Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Het beschermende effect houdt aan zolang de behandeling wordt voortgezet. Als de HST wordt stopgezet, vermindert de botmassa even snel als bij niet-behandelde vrouwen.

De gegevens van de WHI-studie en van meta-analyses tonen aan dat gezonde vrouwen die een HST gebruiken, alleen of in combinatie met progestageen, minder kans lopen op heup-, wervel- of andere osteoporotische fracturen. HST kan ook het fractuurrisico verlagen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of bewezen osteoporose, maar de gegevens daarover zijn nog beperkt.

Na 2 jaar behandeling met 2,5 gram Oestrogel (2 pomp activaties per dag), was de toename in lumbale spinale botmineraaldichtheid (BMD) tussen $1,2 \pm 0,5\%$ en $5,6 \pm 2,9\%$ (gemiddelde \pm SD).

Na 3 jaar behandeling met 2,5 gram Oestrogel was de toename in lumbale spinale botmineraaldichtheid (BMD) tussen $1,2 \pm 0,9\%$ per jaar en $4,7 \pm 3,2\%$. Deze verandering in BMD was gelijk aan die bij orale geconjugeerde paardenoestrogenen bij een dagelijkse dosis van 0,625 mg/dag. Het percentage vrouwen die hun BMD behielden of zagen toenemen in het lumbale gebied gedurende behandeling was 90%.

Oestrogel had ook een effect op de heup BMD. Een significant verlies van $1,3 \pm 0,3\%$ / jaar werd waargenomen bij de proximale femur in de estradiol-controle groep, terwijl er geen significante wijziging werd waargenomen in de Oestrogel Besins arm. Het verschil in beide groepen was significant ($P < 0,05$).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Farmacokinetisch onderzoek laat zien dat estradiol topicaal voor ongeveer 10% percutaan wordt geabsorbeerd in het vasculaire systeem indien aangebracht op een grote oppervlakte van de huid in een vluchtig oplosmiddel, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Dagelijks aanbrengen van 2,5 gram of 5 gram Oestrogel op een oppervlakte van 750 cm² resulteert in een geleidelijke toename in oestrogeen bloedwaarden tot een steady-state na ongeveer 3-5 dagen en geeft een circulair niveau van zowel estradiol als ook een estron equivalent in absolute concentraties en in de respectievelijke ratio tot die die worden behaald gedurende de vroeg-midden folliculaire fase van de menstruatiecycclus.

Oestrogel werd toegediend aan 17 postmenopauzale vrouwen eenmaal daags op de posterieure oppervlakte van de arm van pols tot schouder gedurende 14 opeenvolgende dagen.

Maximum serum concentratie (C_{max}) van estradiol en estron op dag 12 waren respectievelijk 117pg/ml en 128 pg/ml.

De dosering-gemiddelde serum estradiol en estron concentraties (C_{gemiddeld}) over een 24 uurs interval na aanbrengen van 2,5 gram Oestrogel op dag 12 was respectievelijk 76,8 pg/ml en 95,7 pg/ml.

Twee C_{min} (in plasma) waarden werden waargenomen op dag 11-13: C_{min} A was de waargenomen absolute minimum concentratie gedurende een 24-uurs doseringsinterval en C_{min} B was de 24-uurs post-dosis in plasma waarde. De C_{min} A waarden op dag 12 na aanbrengen van 2,5 gram Oestrogel waren voor estradiol en estron respectievelijk 42,1 pg/ml en 69,2 pg/ml. C_{min} B waarden voor estradiol en estron waren respectievelijk 68,8 en 90,2 pg/ml.

Absorptie van transdermaal oestrogeen omzeilt het 'first-pass'-effect. Dit resulteert in een meer stabiel estradiol niveau zonder suprafysiologische concentraties in de lever. Door het vermijden van het 'first-pass'-metabolisme, kan transdermale hormoontherapie een minder uitgesproken effect hebben op de hepatische eiwitsynthese, zoals ontstekingsmarkers of markers voor bloedstolling of fibrinolyse, triglyceriden en steroïde bindend eiwit, terwijl orale hormoontherapie meer uitgesproken hypercoagulante effecten heeft en de synthese van C-reactieve eiwitten en fibrinolytische markers laat stijgen.

Distributie

Oestrogenen zijn grotendeels gebonden aan plasma eiwitten, met name aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en in mindere mate aan albumine. Slechts 2% is vrij en biologisch actief. Weefseldistributie van ongebonden estradiol is snel en uitgebreid.

Metabolisme

Oraal toegediend oestrogeen is onderhevig aan behoorlijke gastro-intestinaal metabolisme en 'first-pass'-metabolisme, leidend tot ongewenste resultaten zoals veranderingen in de hepatische eiwitsynthese en metabolisme. In tegenstelling tot transdermale oestrogenen die een betere staat van geneesmiddelafgifte hebben, door het oestrogeen direct in de systemische circulatie te brengen, daarbij de maagwand en het 'first-pass'-effect omzeilend, leidend tot estradiol en estron spiegels die de niveaus van premenopauzale vrouwen dicht benaderen.

Als transdermaal aangebracht oestrogeen systemisch is geabsorbeerd, wordt het op dezelfde manier gemetaboliseerd als het endogeen hormoon. Estradiol wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd tot estron en later tot estriol, epioestriol en catecholoestrogenen, die dan verder worden geconjugeerd tot sulfaten en glucuronides. Metabolisme vindt plaats via meerdere CYP iso-enzymen, maar voornamelijk

via CYP3A4. Oestriol is geglycuronideerd via UGT1A1. Estradiol metabolieten zijn onderhevig aan de enterohepatische kringloop.

Eliminatie

Uitscheiding is voornamelijk via de urine (als geconjugeerde metabolieten). Alleen een klein deel wordt via de faeces uitgescheiden.

Wanneer de behandeling wordt gestopt, keren de estradiol en renaal geconjugeerd estradiol concentratie terug naar de baseline in ongeveer 76 uur.

Lineairiteit / niet-lineairiteit

Gedurende de eerste uren na toediening van de gel (tussen 2 en 12 uur), bereiken estradiol spiegels waarden die direct proportioneel zijn aan de hoogte van de dosis. Na meerdere doses laten estradiol spiegels een dosisrelatie zien, maar minder dan een dosis proportionele toename in zowel C_{max} als AUC (0-24h): In een gepubliceerde studie waren de gemeten gemiddelde serum estradiol spiegels na 11-13 dagen binnen een bereik van $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (voor een dagelijkse dosis van 1,5 mg estradiol) en $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (voor een dagelijkse dosis van 3 mg estradiol). Er is slechts beperkte data beschikbaar over de effecten van estradiol bij vrouwen boven 65 jaar (zie Rubriek 4.1)

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen andere relevante gegevens dan reeds in deze SPC beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Carbomeer, trolamine, ethanol 96% en gezuiverd water.

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

Elke fles bevat 80 gram transdermale gel en elke dosis (een pomp activatie) levert 1,25 gram transdermale gel (0,75 mg estradiol per activatie). Elke fles bevat circa 60 doses.

Een multidose verpakking met een doseerpomp bestaande uit een fles van polypropyleen (PP) met een lagedichtheid polyethyleen (LDPE) sachet en een polypropyleen (PP) doseerklapje.

Verpakkingsgroottes:

1 x 80 gram

2 x 80 gram

3 x 80 gram

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Besins Healthcare Netherlands BV
Oorsprongpark 12
3581 ET Utrecht
Nederland

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

Oestrogel 0,75 mg/dosis, transdermale gel: RVG 123203

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 18 september 2020