

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Estradiol Sandoz pleister 50 µg/24 uur, pleisters voor transdermaal gebruik 4 mg/20 cm²
Estradiol Sandoz pleister 100 µg/24 uur, pleisters voor transdermaal gebruik 8 mg/40 cm²

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Estradiol Sandoz pleister 50 µg/24 uur voor transdermaal gebruik van 20 cm² (matrix syteem) bevat 4 mg estradiol (als hemihydraat), in 24 uur wordt gemiddeld 50 microgram estradiol door de huid aan het bloed afgegeven.

Elke Estradiol Sandoz pleister 100 µg/24 uur voor transdermaal gebruik van 40 cm² (matrix syteem) bevat 8 mg estradiol (als hemihydraat), in 24 uur wordt gemiddeld 100 microgram estradiol door de huid aan het bloed afgegeven.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Estradiol dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De transdermale pleister wordt tweemaal per week aangebracht, d.w.z. elke drie à vier dagen.

Behandeling van symptomen van oestrogendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen:

Voor de behandeling van symptomen van oestrogendeficiëntie 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). Afhankelijk van de klinische respons kan de dosering daarna worden aangepast aan de individuele behoefte. Indien na 3 maanden onvoldoende respons optreedt in de vorm van verlichting van de symptomen, kan de dosering

verhoogd worden. Indien er sprake is van optreden van symptomen van overdosering (o.a. gevoelige borsten) dient de dosis verlaagd te worden.

Preventie van postmenopauzale osteoporose:

De behandeling dient te beginnen met een Estradiol Sandoz 50 µg/24 uur pleister. Er kunnen aanpassingen in de dosering plaatsvinden door gebruik te maken van andere sterktes.

Algemene instructies

Estradiol Sandoz wordt toegepast als continue therapie (ononderbroken toediening, tweemaal per week).

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met Estradiol Sandoz aan te vullen met een progestageen dat geregistreerd is voor toevoeging aan oestrogeen therapie, volgens een continu sequentieel doseerschema: het oestrogeen wordt continu toegediend; het progestageen wordt toegevoegd gedurende tenminste 12-14 dagen binnen elke cyclus van 28 dagen, op een sequentiële wijze.

Tenzij er een voorgeschiedenis van endometriose bestaat, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

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

Wijze van toediening

De klevende kant van Estradiol Sandoz dient op een schone, droge plek op de buik aangebracht te worden. **Estradiol Sandoz mag niet op de borsten aangebracht worden.**

Estradiol Sandoz dient tweemaal per week vervangen te worden. De plaats waar de pleister geplakt wordt dient afgewisseld te worden, met een periode van minimaal één week tussen het gebruik op dezelfde plek. De gekozen toedieningsplaats mag niet vettig, beschadigd of geïrriteerd zijn. De taille dient vermeden te worden, aangezien strakke kleding de pleister kan doen verschuiven. De pleister dient direct na het openen van het sachet en het verwijderen van de bescherm laag aangebracht te worden. De pleister dient gedurende ongeveer 10 seconden stevig met de palm van de hand aangedrukt te worden, waarbij erop gelet moet worden dat er, vooral aan de randen, goed contact is.

In het geval dat een pleister losraakt, kan dezelfde pleister opnieuw opgeplakt worden. Zonodig kan een nieuwe pleister gebruikt worden. In beide gevallen dient het oorspronkelijke behandelingsschema voortgezet te worden. De pleister mag worden gedragen tijdens het baden.

Indien een vrouw heeft vergeten om een pleister te plakken, dient zij zo snel mogelijk een nieuwe pleister te plakken. De volgende pleister dient te worden geplakt volgens het oorspronkelijke behandelingsschema. De onderbreking van de behandeling kan de kans op onregelmatige bloeding en spotting verhogen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom.
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.

- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium.
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4).
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina pectoris, myocardinfarct).
- Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met 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 jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (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 borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen voor gebruik. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts moeten raadplegen (zie "mammacarcinoom" hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Estradiol Sandoz pleister, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid)
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus (SLE)
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)

- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

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

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

Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2- tot 12-maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd.

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

Voor Estradiol Sandoz pleister 100 µg/24 uur is de endometriële veiligheid van toegevoegde progestagenen niet onderzocht.

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.

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

Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met 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-progestageencombinatiegebruiken. Het 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. Observationale 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-progestageencombinatie (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen 5 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 dan daarna (zie rubriek 4.8).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index (BMI) >30 kg/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom.

Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose in VTE.

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

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

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een

zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen) is HST gecontra-indiceerd.

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

Coronaire hartziekten (CHZ)

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CHZ die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie

Het relatieve risico op CHZ gedurende het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op CHZ in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van CHZ ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Oestrogeen monotherapie

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op CHZ gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeenmonotherapie gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5-maal hoger risico op een ischemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een CVA in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties

Tijdens de post-marketingperiode zijn gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde reacties die zich ontwikkelden tijdens de behandeling met estradiol. Hierbij was spoedeisende medische zorg vereist.

Angio-oedeem

Patiënten die angio-oedeem ontwikkelen na de behandeling met estradiol mogen niet nogmaals Estradiol Sandoz krijgen.

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.

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

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename in het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook verhoogd zijn, zoals het corticoid bindend globuline (CBG) en het sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije en/of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Het is bekend dat contactovergevoeligheid kan optreden bij alle lokale toedieningen. Hoewel het uiterst zelden voorkomt, moeten vrouwen waarbij zich contactovergevoeligheid voor één van de bestanddelen van de pleister ontwikkelt, gewaarschuwd worden dat een ernstige overgevoeligheidsreactie kan optreden bij voortzetting van blootstelling aan het veroorzakend bestanddeel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren, met name cytochroom P450-enzymen, welke betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en antibacteriële/antivirale middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke remmers van het metabolisme, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig worden gebruikt met steroïdhormonen.

Fytotherapeutische preparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) stimuleren.

Estradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Daarom kan gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers, zoals ketoconazol en erytromycine kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan estradiol.

Bij transdermale toediening wordt het first-pass effect in de lever vermeden en transdermaal toegediende oestrogenen (en progestagenen) worden daarom mogelijk minder beïnvloed door enzym-inductoren dan oraal toegediende hormonen.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingspatroon.

Sommige laboratoriumtesten kunnen beïnvloed worden door oestrogeentherapie, zoals de glucosetolerantietesten en schildklierfunctietesten.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Tot dus ver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Estradiol Sandoz pleister mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

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

Estradiol Sandoz pleister heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Mild erytheem op de applicatieplaats was de meest gemelde bijwerking (16,6%). Het erytheem werd geconstateerd na verwijdering van de pleister door deze van de huid af te trekken op de plaats van applicatie. Milde pruritus en huiduitslag werden eveneens gemeld rond de applicatieplaats.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de hoogste frequentie, volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen met Estradiol Sandoz pleister of oestrogeen therapie in het algemeen zijn gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing ervaring:

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

| | |
|--|--|
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | |
| Niet bekend*: | Borstkanker |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Zelden: | Overgevoeligheid |
| Zeer zelden: | Urticaria, anafylactische reactie |
| Niet bekend*: | Anafylactoïde reactie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Zeer zelden: | Verminderde koolhydraat-tolerantie |
| Psychische stoornissen | |
| Vaak: | Depressie, nervositeit, affectie labiliteit |
| Zelden: | Veranderingen in libido |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak: | Hoofdpijn |
| Vaak: | Insomnia |
| Soms: | Migraine, duizeligheid |
| Zelden: | Paraesthesie |
| Zeer zelden: | Chorea |
| Oogaandoeningen | |
| Zeer zelden: | Contactlens intolerantie |
| Bloedvataandoeningen | |
| Soms: | Hypertensie |
| Zelden: | Veneuze embolie |
| Niet bekend*: | Embolie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Vaak: | Misselijkheid, dyspepsie, diarree, buikpijn, opgeblazen gevoel |
| Soms: | Braken |

| | |
|--|---|
| Lever- en galaandoeningen | |
| Zelden: | Galstenen |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Zeer vaak: | Toedieningsplaatsreacties**, erytheem |
| Vaak: | Acne, huiduitslag, droge huid, pruritus |
| Soms: | Verkleuringen van de huid |
| Zelden: | Alopecia |
| Zeer zelden: | Huidnecrose, hirsutisme |
| Niet bekend*: | Angio-oedeem, contactdermatitis, chloasma |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | |
| Vaak: | Rugpijn |
| Zelden: | Myasthenie |
| Niet bekend*: | Pijn in ledematen |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| Zeer vaak: | Gespannenheid en pijn van de borsten, dysmenorroe, menstruele stoornissen |
| Vaak: | Vergroting van de borst, menorrhagie, witte vloed, onregelmatige vaginale bloeding, baarmoederkrampen, vaginitis, endometrium hyperplasie |
| Zelden: | Uterus leiomyoom, eileidercysten, cervicale polypen |
| Niet bekend*: | Fibrocystische borstaandoening |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Vaak: | Pijn, asthenie, perifere oedeem, gewichtsveranderingen |
| Onderzoeken | |
| Soms: | Verhoging in transaminases |
| Niet bekend*: | Afwijkende leverfunctietest |

(*) Afkomstig uit post-marketing ervaring

(**) Toedieningsplaatsreacties omvatten bloeding op de toedieningsplaats, blauwe plekken, brandend gevoel, discomfort, droogheid, eczeem, oedeem, erytheem, ontsteking, irritatie, pijn, papels, paresthesie, pruritus, rash, huidverkleuring, huidpigmentatie, zwelling, urticaria en vesikels.

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie 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 de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

| Leeftijd bij start HST (jaar) | Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende (50-54 jaar) 5 jaar* | Risico ratio# | Extra gevallen per 1 000 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 |
| * Afgeleid van uitgangswaarde voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn. | | | |

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

| Leeftijd bij start HST (jaren) | Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruikers gedurende 10 jaar (50-59 jaar)* | Risico ratio | Extra gevallen per 1 000 HST-gebruikers na 10 jaar |
|---|--|--------------|--|
| HST met alleen oestrogeen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| HST met oestrogeen-progestageencombinatie | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| *Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m ²) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EUland verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn. | | | |

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

| Leeftijdsgroep (jaar) | Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar | Risico ratio en 95% BI | Extra gevallen per 1000 HST gebruikers 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) |
| ‡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 de behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruikers. | | | |
| * WHI-studie bij vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen. | | | |

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

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

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women 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% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 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 tot 3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies - Extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaar) | Incidentie per 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 oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies - extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* gedurende 5 jaar gebruik

| Leeftijdsgroep (jaar) | Incidentie per 1000 vrouwen in de | Risico ratio en 95% BI | Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|---|
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|---|

| | placebo-groep over een periode van 5 jaar | | 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 gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met een oestrogeen/progestageen behandeling:

- 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

Acute overdosering is onwaarschijnlijk als gevolg van de toedieningsweg. De meest gebruikelijke symptomen van overdosering tijdens klinisch gebruik zijn gespannen borsten en/of vaginale bloedingen. Wanneer zich dergelijke symptomen voordoen dient verlaging van de dosis overwogen te worden. De effecten van overdosering kunnen snel tegengegaan worden door de pleister te verwijderen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oestrogenen, ATC-code: G03CA03

Werkingsmechanisme

Het actieve bestanddeel van Estradiol Sandoz, synthetisch 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogene humane estradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Verlichting oestrogeen-deficiëntie klachten

Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.

Osteoporose preventie

Oestrogenen voorkomen botverlies als gevolg van menopauze of ovariectomie.

Oestrogeen-deficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis-gerelateerd. Bescherming lijkt effectief zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na transdermale toediening van estradiol worden therapeutische plasmaconcentraties bereikt bij een lagere totale dosis estradiol dan gegeven moet worden bij orale toediening, terwijl de plasmawaarden van estron en estronconjugaten lager zijn bij de transdermale route.

In studies bij postmenopauzale vrouwen bij wie estradiol 25, 37,5, 50 en 100 µg/24 uur pleisters werden geapliceerd, bedroeg de gemiddelde piek estradiol serumwaarden (C_{max}) respectievelijk ongeveer 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml en 95-105 pg/ml. Lineaire farmacokinetiek voor estradiol na transdermale toediening werd aangetoond.

Tijdens “steady state” na herhaalde toediening van Estradiol Sandoz 50 µg/24 uur pleisters waren de C_{max} en C_{min} waarden voor estradiol 57 en 28 pg/ml, en voor estron 42 en 31 pg/ml.

Distributie

Estradiol is voor meer dan 50% gebonden aan plasma-eiwitten zoals sexhormoon bindend globuline en albumine. Slechts 2% is ongebonden en biologisch actief.

Biotransformatie

Transdermaal toegediend estradiol wordt op dezelfde wijze gemetaboliseerd als het endogene hormoon. Estradiol wordt eerst in de lever gemetaboliseerd tot estron, daarna tot estriol, epioestriol en catecholestrogenen die vervolgens geconjugeerd worden tot sulfaten en glucuronides. Cytochroom P450 isoformen CYP1A2 en CYP3A4 katalyseren de hydroxylatie van estradiol tot estriol. In de mens wordt estriol geglucuronideerd door UGT1A1 en UGT2B7. Estradiol metabolieten ondergaan een enterohepatische kringloop.

Eliminatie

De sulfaat en glucuronide esters worden samen met een kleine hoeveelheid estradiol en diverse andere metabolieten uitgescheiden in de urine. Slechts een klein gedeelte wordt in de feces uitgescheiden. Aangezien estradiol een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer één uur), keren de serum estradiol en estronconcentraties binnen 24 uur na verwijdering van de pleister terug tot de basiswaarden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Acrylaat copolymeer
Polyethyleentereftalaat
Alfa-tocoferol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Ook gebruikte en weggegooid pleisters dienen buiten het bereik van kinderen te blijven.
De pleisters niet blootstellen aan direct zonlicht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De pleisters zijn per stuk verpakt in een sachet gemaakt van een laminaat van (van buiten naar binnen) papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen.
Een verpakking bevat 8 sachets à 1 pleister.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 19581- Estradiol Sandoz pleister 50 µg/24 uur, pleisters voor transdermaal gebruik 4 mg/20 cm²
RVG 19582- Estradiol Sandoz pleister 100 µg/24 uur, pleisters voor transdermaal gebruik
8 mg/40 cm²

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 1997

Datum van laatste verlenging: 28 mei 2017

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024.