

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oestrogel 0,06% gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is estradiol.

Elke 1,25 gram dosis/activatie bevat 0,75 mg estradiol als estradiolhemihydraat. Elke gram gel voor transdermaal gebruik bevat 0,60 mg estradiol als estradiolhemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstof met bekend effect: 500 mg ethanol in elke dosis van 1,25 gram.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor transdermaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen of ovariëctomie: vasomotorische problemen (opvliegers, nachtelijk zweten), genito-uterinaire trofische problemen (vulvo-vaginale atrofie, dyspareunie, urine-incontinentie) en psychologische problemen (slaapstoornissen, asthenie)
- Preventie van osteoporose bij vrouwen die een hoog risico van fracturen lopen en die andere geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose, niet verdragen of niet mogen innemen.
- De ervaring met deze behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering verschilt naargelang van de individuele behoefte.

Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de minimale doeltreffende dosis van 1,25 g gel per dag (= 0,75 mg estradiol) worden aanbevolen gedurende 21 tot 28 dagen per maand. De dosis verschilt naargelang van de behoefte. De gemiddelde dosis bedraagt 2,5 g gel per dag. Bij het starten van de behandeling en als onderhoudstherapie voor symptomen van de menopauze

moet de laagste nog doeltreffende dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4).

Voor vrouwen met een baarmoeder wordt continue oestrogeenbehandeling zonder een progesteronbescherming niet aanbevolen in verband met het risico dat dit vormt voor het endometrium (glandulocystische hyperplasie, dysplasie met een verhoogd risico op endometriumcarcinoom). De behandeling dient gedurende ten minste drie opeenvolgende weken te worden voortgezet, gevolgd door een week zonder behandeling in combinatie met een oraal progesteron 12 tot 14 dagen elke maand per cyclus van 28 dagen. De behandeling kan samen met oraal progesteron van dag 1 tot dag 25 van de maand worden toegepast.

Tijdens de behandelingsvrije week kan doorbraakbloeding optreden. Alleen progestagenen die zijn goedgekeurd voor gebruik met een oestrogeen worden aanbevolen.

Bij vrouwen zonder baarmoeder is continue behandeling met alleen oestrogeen geïndiceerd bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan of als ernstige symptomen van oestrogeendeficiëntie opnieuw optreden bij het stoppen met de behandeling. In dergelijke gevallen kan progesteron gedurende de eerste 12 tot 14 dagen van elke maand worden toegediend.

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

De dosering kan na 2 of 3 behandelingscycli worden aangepast naargelang van de klinische symptomatologie:

- de dosis verlagen bij tekenen van een overmaat aan oestrogenen zoals gespannen borsten, opzwellen van de buik en het bekken, angst, zenuwachtigheid, agressiviteit.
- de dosis verhogen als er tekenen zijn van oestrogeentekort zoals persisterende warmteopwellingen, droge vagina, hoofdpijn en slaapproblemen, asthenie en neiging tot depressie.

Als u een dosis vergeten bent, mag u de volgende dag geen dubbele dosis toedienen om de vergeten dosis in te halen. Als de volgende dosis binnen 12 uur moet worden aangebracht, wacht u tot het tijd is voor de volgende applicatie. Als de volgende dosis meer dan 12 uur later dient te worden toegediend, brengt u de gemiste dosis meteen aan en de volgende dosis brengt u aan op het normale tijdstip. Als u een dosis vergeet, kan de kans op spotting en bloedingen toenemen.

Het verdient aanbeveling de dosis ZO BREED MOGELIJK uit te smeren, bij voorkeur op de onderarm, de bovenarm en/of de schouder of op een groot stuk intacte huid. Niet direct op de borsten of het slijmvlies van de vulva of de vagina aanbrengen.

In de buitenverpakking zit een plastic spatel met centrale markeringen. De spatel moet de patiënt in staat stellen een dosis van 2,5 g of een halve dosis van 1,25 g uit de tube toe te dienen.

De kop van de tube wordt in de centrale uitsparing van de spatel geplaatst. De tube wordt dichtgeknepen om de holte met de gel te bedekken, tot de grens van 1,25 g of 2,5 g, afhankelijk van de voorgeschreven hoeveelheid. Na elk gebruik moet de spatel met koud water worden gewassen.

De applicaties van Oestrogel moeten worden uitgevoerd:

- door de vrouw zelf,
- 's avonds of 's morgens, bij voorkeur na het toilet, elke dag op hetzelfde tijdstip.

Als de gel drie minuten na applicatie nog steeds plakkerig aanvoelt, werd een te klein huidoppervlak ingesmeerd. Smeer de gel de volgende keer breder uit.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat kinderen niet in contact mogen komen met het lichaamsdeel waar oestradiolgel op is aangebracht (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Transdermaal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende of vermoede borstkanker of antecedenten van borstkanker;
- Bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijvoorbeeld endometriumkanker)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige idiopathische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofiele stoornissen (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine-deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Recente of actieve arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld angina pectoris en myocardinfarct);
- Acute leverziekte of antecedenten 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 weerslag hebben op de levenskwaliteit. De risico's en voordelen moeten alleszins minstens eenmaal per jaar zorgvuldig worden geëvalueerd en de HST mag enkel worden voortgezet als de gunstige effecten opwegen tegen het risico.

Aanwijzingen met betrekking tot de risico's in verband 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:

Vooraleer een HST te starten of te hervatten, moet men een volledige persoonlijke en familiale anamnese afnemen. Men dient een klinisch onderzoek uit te voeren (vooral van het bekken en de borsten) rekening houdend met de contra-indicaties en de voorzorgen bij het gebruik. Ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling periodiek een medisch onderzoek te verrichten. De frequentie en de aard van het onderzoek worden individueel aangepast.

Men dient vrouwen te adviseren welke veranderingen in hun borsten ze aan de arts of verpleegkundige moeten melden (zie rubriek "Borstkanker").

Onderzoeken, inclusief toepasselijke beeldvormingshulpmiddelen, bijv. 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 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, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker;
- hypertensie;
- leveraandoeningen (bijv. leveradenoom);
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire insufficiëntie;
- cholelithiase;
- migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- systemische lupus erythematoses;
- een voorgeschiedenis van antecedenten van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- epilepsie;
- astma;
- otosclerose.

Bij gelijktijdige toediening van een progestativum moet rekening worden gehouden met de eventuele contra-indicaties van dat laatste: zwangerschap voor progestativa met een androgene werking en borst-, ovarium- en endometriumcarcinoom voor progestativa met een oestrogene werking.

Voorzichtigheid is geboden als er een risico bestaat van cardiovasculaire, coronaire en/of cerebrovasculaire aandoeningen. Die kunnen verergeren bij hypertensie en/of roken.

Als een verandering wordt vastgesteld bij palpatie van de borsten, dient een aanvullend gynaecologisch onderzoek te gebeuren ongeacht het tijdstip van de behandeling. Ook moet de arts worden geraadpleegd bij onregelmatig vaginaal bloedverlies (buiten de bloeding die optreedt bij onderbreking van de behandeling), hoofdpijn, gezichtsstoornissen, pijnlijke zwelling van de onderste ledematen en buikpijn.

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 hoger blijven.
- De cyclische toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of continue combinatiebehandeling met oestrogeenprogestageen bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt het hogere risico in verband met HST met monotherapie met oestrogeen.
- Gedurende de eerste maanden van de behandeling kan doorbraakbloeding en spotting optreden. Wanneer dit later gebeurt tijdens de behandeling of wanneer het aanhoudt nadat de behandeling is gestopt, moet de onderliggende 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 foci 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 endometriose hebben.

Borstkanker:

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een combinatie van oestrogeen-progestageen en mogelijk ook HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik van HST.

Combinatietherapie met oestrogeenprogestageen

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

Monotherapie met oestrogeen

- De WHI-studie constateerde geen verhoging in het risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan en die HST met monotherapie met oestrogeen gebruikten. Tijdens observationele onderzoeken werd in het algemeen een kleine verhoging gerapporteerd

van het risico op een diagnose van borstkanker. Dit risico is lager dan het risico dat werd geconstateerd bij gebruiksters van combinaties van oestrogeenprogestageen (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.

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 oestrogeenprogestageen nemen, hetgeen binnen 5 jaar gebruik duidelijk wordt en na het stoppen na verloop van tijd afneemt.

Sommige andere onderzoeken, inclusief 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 3voudig risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe 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 toestanden hebben 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 daarvóór 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 in verband met de beperkingen ervan (slechts een deel van trombofiele defecten wordt door middel van screening geïdentificeerd) worden aangeboden.

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

Vrouwen onder chronische antistollings-therapie dienen de risico / baten- verhouding ten aanzien van HST gebruik zorgvuldig af te wegen.

Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, dient deze te worden stopgezet. De patiënten moeten weten 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 (CAD):

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde studies van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CAD die gecombineerde oestrogeenprogestageen of HST met monotherapie met oestrogeen hebben ontvangen.

Combinatietherapie met oestrogeenprogestageen

Het relatieve risico van CAD tijdens gebruik van HST met een combinatie van oestrogeen + progestageen is iets verhoogd. Daar het absolute basislijrisico van CAD sterk afhankelijk is van leeftijd, is het aantal extra gevallen van CAD als gevolg van het gebruik van oestrogeen + progestageen 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 CAD gevonden bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan.

Ischemische beroerte:

Combinatietherapie met oestrogeenprogestageen en monotherapie met oestrogeen worden in verband gebracht met een tot 1,5voudige verhoging van het risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet door leeftijd of tijd sinds de menopauze. Daar het basislijrisico 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).

Mogelijke overdracht van oestradiol op kinderen

Oestradiolgel kan per ongeluk worden overgedragen op kinderen vanaf het gedeelte van de huid waarop het is aangebracht.

Na het in de handel brengen zijn er meldingen gerapporteerd van borstontluiking en borstmassa's bij prepuberale vrouwen, vroegrijpe puberteit, gynaecomastie en borstmassa's bij prepuberale mannen na onbedoelde secundaire blootstelling aan oestradiolgel. In de meeste gevallen verdween de aandoening na het wegnemen van de blootstelling aan oestradiol.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- anderen, vooral kinderen, niet in contact te laten komen met het blootgestelde deel van de huid en de plaats van aanbrengen zo nodig met kleding te bedekken. In geval van contact moet de huid van het kind zo spoedig mogelijk met water en zeep worden gewassen.
- een arts te raadplegen in geval van tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) bij een kind dat per ongeluk aan oestradiolgel kan zijn blootgesteld.

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 oestrogensubstitutie of hormoonsubstitutie therapie, daar zeldzame gevallen van sterke verhogingen van plasmatriglyceriden die leidden tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij oestrogeentherapie bij deze aandoening.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen verhogen schildklier bindend globuline (TBG), hetgeen leidt tot verhoogd circulerend totaal schildklierhormoon, als gemeten door middel van aan proteïne gebonden jodium (PBI), T4spiegels (door middel van kolom of door middel van radioimmunoassay) of T3spiegels (door middel van radioimmunoassay). T3harsopname wordt verlaagd, hetgeen het verhoogde TBG weergeeft. Vrije T4 en vrije T3concentraties zijn onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen verhoogd zijn in serum, d.w.z. corticoïd bindend globuline (CBG), geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot verhoogde circulerende corticosteroiden en geslachtssteroiden. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties zijn onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Het gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn enige aanwijzingen van verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die starten met continu gebruik van gecombineerde HST of HST met monotherapie met oestrogeen na de leeftijd van 65 jaar.

Verhoging van het ALT-gehalte:

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties werden behandeld in een combinatieschema van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van het ALT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (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 ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, was de verhoging van het ALT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met het combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en met de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Oestrogel bevat ethanol

Dit geneesmiddel bevat 500 mg alcohol (ethanol) in elke dosis van 1,25 g, wat overeenkomt met 400 mg/g (40% w/w). Dit middel kan een branderig gevoel geven op uw huid als uw huid beschadigd is. Dit product is ontvlambaar tot het droog is. Niet gebruiken bij open vuur, een brandende sigaret of een föhn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Oestrogel in de gebruikelijke doses veroorzaakt geen al te sterke stimulatie van de leverenzymen. Het heeft geen nadelig effect op de serumlipiden, de stollingsfactoren (fibrinogeen, antitrombine-III-

activiteit), de circulerende spiegel van reninesubstraat of het geslachtshormoonbindend globuline. Het verhoogt de triglyceriden dus niet, veroorzaakt geen diabetes en verhoogt de bloeddruk niet.

Het metabolisme van oestrogenen kan echter toenemen bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de enzymen induceren, vooral de enzymen van cytochroom P450, zoals anti-epileptica (zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, meprobamaat en fenylbutazon) en anti-infectieuze middelen (zoals rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir zijn krachtige enzymremmers, maar gedragen zich als inductoren als ze samen met steroidhormonen worden gebruikt.

Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestativa stimuleren.

Met transdermale toediening omzeilt men het eerste passage-effect door de lever. Enzyminductoren zullen dan ook minder effect hebben op het metabolisme van oestrogenen die transdermaal worden toegediend dan bij perorale toediening.

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

Het effect van HST met oestrogenen en andere medicijnen

Het is aangetoond dat hormonale anticonceptie die oestrogenen bevatten tegelijk de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verminderen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend, als gevolg van het induceren van lamotrigine-glucuronidering. Dit kan de controle over beroertes verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonvervanginstherapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt er verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die zou kunnen leiden tot verminderde controle over beroertes bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van het ALT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (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 estradiol, was de verhoging van het ALT-gehalte vergelijkbaar met die bij vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met het combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en met de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

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 bij zwangere vrouwen die per vergissing werden behandeld met therapeutische doses van oestrogenen.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel is niet aangewezen tijdens de periode van borstvoeding.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel toont alle bijwerkingen, vooral diegene die bij hoogstens 10% van de patiënten werden waargenomen.

Systeem/ orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Psychische stoornissen	Zenuwachtigheid, depressief syndroom	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid, slaperigheid
Bloedvat-aandoeningen		Oppervlakkige of diepe veneuze trombose, tromboflebitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, buikkrampen, zwelling van de buik, nausea, braken	
Lever- en galaandoeningen		Gestoorde levertests, leveradenoom, galstenen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, jeuk, chloasma
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen, pijn in de ledematen	Gewrichtspijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe, menorrhagieën, bloedingen (spotting), menstruele stoornissen, leukorroe	Goedaardige borsttumor, baarmoederpoliep, vergroting van baarmoederfibromyomen, endometriose, mastodynie, verergering van oestrogeenafhankelijke tumoren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem, zoutretentie, opgezwollen gevoel, gewichtstoename

Risico op borstkanker

- Een tot 2voudig verhoogd risico op een diagnose van borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die gedurende meer dan 5 jaar een combinatietherapie met oestrogeenprogestageen namen.
- Het verhoogde risico bij gebruiksters van monotherapie met oestrogeen is lager dan dat dat wordt gezien bij gebruiksters van combinaties met oestrogeenprogestageen.

- Het risiconiveau is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- Absolute risico schattingen gebaseerd op resultaten van de grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies worden weergegeven.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI

27 (kg/ m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet HST gebruikers gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Relatief risico	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers 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 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 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

27 (kg/ m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruikers gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Relatief risico	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruikers na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageen combinatie			
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 EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.			

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

Leeftijd (jaar)	Incidenties bij 1000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar.	Relatief risico met 95 % BI.	Extra gevallen bij 1000 vrouwen die gedurende een periode van 5 jaar HST hebben gebruikt (95 % BI)
Alleen oestrogeen CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + MPA oestrogeen en progestine ‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* 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 HST met monotherapie met oestrogeen niet aanbevolen omdat 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 van tussen 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 oestrogeenprogestine werd in verband gebracht met een klein verhoogd risico op eierstokkanker (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse van 52 epidemiologische onderzoeken rapporteerde een verhoogd risico op eierstokkanker 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 vrouwen op de 2.000 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 3-voudig verhoogd relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe 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 weergegeven:

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

Leeftijd (jaar)	Incidenties 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*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinatie van oraal oestrogeen/progestine			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
- * 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 oestrogeenprogestageen 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 basislijnsrisico 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 CVA* gedurende een gebruik van 5 jaar

Leeftijd (jaren)	Incidenties bij 1.000 vrouwen in de placebo-arm gedurende 5 jaar.	Relatief risico met 95% BI.	Extra gevallen bij 1.000 vrouwen die meer dan 5 jaar HST hebben gebruikt
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen ischemische beroerte en hersenbloeding			

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met oestrogeen/progestageen behandeling:

- Galblaasziekte;
- Afwijkingen van de huid en het onderhuidse weefsel: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- Waarschijnlijke dementie boven de leeftijd van 65 (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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03	Postbus 97
1210 BRUSSEL	1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Spanning van de borsten, bloedverlies en zenuwachtigheid zijn mogelijke tekenen van overdosering. Die verdwijnen doorgaans als een kleinere hoeveelheid gel wordt aangebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oestrogenen (urogenitaal stelsel en geslachtshormonen), ATC-code: G03CA03

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 algemene weg toe te dienen door applicatie op een intacte huid. Het corrigeert de ontoereikende oestrogeenproductie bij gemenopauzeerde vrouwen 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 eerste passage-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 de oestrogenen en de progestativa.
- 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 een progestativum, 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.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De eerste uren na applicatie van de gel (2 tot 12 uur) is de serumestradiolspiegel rechtstreeks evenredig aan de dosis en de applicatie-oppervlakte.

De serumconcentraties van estradiol werden experimenteel gemeten 24 uur na dagelijkse applicatie van 2,5 g of 5 g gel op 750 cm² huid: ze bedroegen gemiddeld respectievelijk 75 pg/ml en 98 pg/ml (spreiding 42 tot 122 pg/ml met 2,5 g gel en 67 tot 161 pg/ml met 5 g gel.) Gemiddeld bleven de spiegels stabiel en vergelijkbaar gedurende 72 uur na dagelijkse applicatie van de gel, zelfs tijdens zes consecutieve cycli in andere experimenten.

De serumestradiolspiegel blijft constant bij een gegeven patiënte en dat zelfs gedurende meerdere maanden (intra-individuele variatie ongeveer 11%). Door estradiol transdermaal toe te dienen, voorkomt men de eerste passage door de lever. Dat resulteert in een fysiologische verhouding van de serumspiegels van E2 en E1 van ongeveer 0,78 tot 0,97, dus vergelijkbaar met de verhouding die voor de menopauze wordt gemeten.

Na stopzetting van de behandeling keren de serumspiegels na ongeveer 76 uur weer terug tot de basale waarden. Dat is ook zo wat de concentratie van geconjugeerd oestradiol betreft dat door de nieren wordt uitgescheiden.

Estradiol

Ongeveer 10% van de toegediende dosis van estradiol dringt door de huid.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van estradiol bedraagt ongeveer een uur. De plasmaklaring van zijn metabolieten bedraagt 650 tot 900 l/d/m².

De hoeveelheid estradiol die in het bloed komt na dagelijkse applicatie van 2,5 en 5 g gel op de huid, bedraagt respectievelijk ongeveer 75 µg/d en 100 µg/d.

Estradiol wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd tot estriol, estron en hun conjugaten (glucuroniden en sulfaten). Estriol en estron zijn duidelijk minder actief en worden grotendeels

uitgescheiden als glucuroniden en sulfaten. De metabolieten ondergaan ook een enterohepatische cyclus.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens geleverd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer, trolamine, ethanol 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

Tube van 30 g of 80 g gel bedoeld voor transdermaal gebruik.

Een witte plastic platte spatel, CE- gemarkeerd met centrale markeringen die afgifte van een dosis van 2,5 g of een halve dosis van 1,25 g mogelijk maken, wordt geleverd in de buitenverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oestrogel moet worden aangebracht:

- door de vrouw zelf,
- 's avonds of 's morgens, bij voorkeur na het toilet, elke dag op hetzelfde tijdstip.

Als de gel drie minuten na applicatie nog steeds plakkerig is, werd een te klein huidoppervlak ingesmeerd. Smeer de gel de volgende keer breder uit.

Na elk gebruik moet de spatel in koud water worden gewassen.

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

Besins Healthcare SA

Washingtonstraat 80, 1050 Elsene, België

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

BE111544

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 1978

Datum van laatste verlenging: 28 november 1983

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 12/2023