Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Estrofem 2 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 2 mg estradiol (als estradiolhemihydraat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 36,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tabletten).

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten gegraveerd met NOVO 280. 6 mm diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormonale substitutietherapie (HST) voor de symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een verhoogd risico op breuken vertonen en die geen andere geneesmiddelen, goedgekeurd voor de preventie van osteoporose, verdragen of voor wie deze geneesmiddelen tegenaangewezen zijn.

Estrofem is bijzonder aangewezen bij gehysterectomiseerde vrouwen en waarvoor geen oestrogeen-progestageencombinatie therapie vereist is.

Er is slechts een beperkte ervaring met deze behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Estrofem is een hormonaal substitutiepreparaat dat alleen een oestrogeen bevat. Estrofem wordt oraal toegediend, één tablet per dag, zonder onderbreking.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van menopauzale symptomen dient de laagste doeltreffende dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Wanneer de tolerantie niet bevredigend is, kan de overschakeling naar een lagere dosering van Estrofem aangewezen zijn. Een dagelijkse dosis van 1-2 mg estradiol is gewoonlijk voldoende om het botmineraalverlies te voorkomen; hogere doses worden dus in het algemeen niet aanbevolen voor het voorkomen van osteoporose op lange termijn.

Bij vrouwen zonder baarmoeder kan de behandeling met Estrofem starten op gelijk welke dag. Vrouwen met een baarmoeder in amenorroe en die overschakelen van een sequentiële HST kunnen de behandeling met Estrofem op dag 5 van de menstruatie starten en alleen in combinatie met een progestageen voor ten minste 12-14 dagen. Wanneer ze overschakelen van een continue gecombineerde HST, mag de behandeling met Estrofem in combinatie met progestageen gestart worden op gelijk welke dag. Het type progestageen en zijn dosering moeten een voldoende inhibitie toelaten van de endometriale proliferatie geïnduceerd door de oestrogenen (zie ook rubriek 4.4).

Indien de patiënte vergeten is een tablet in te nemen, dient deze zo spoedig mogelijk ingenomen te worden binnen de volgende 12 uur. Indien meer dan 12 uur verstreken zijn, dient de tablet weggegooid te worden. Bij vrouwen met een baarmoeder kan het vergeten van een tablet de kans op een doorbraakbloeding en spotting verhogen.

Behalve bij een vorige diagnose van endometriose, is het niet aangeraden een progestageen toe te voegen bij gehysterectomiseerde vrouwen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

– Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
– Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
– Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gekend is
– Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
– Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
– Gekende trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie (zie rubriek 4.4))
– Actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
– Acute leveraandoening of voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn
– Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
– Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden opgestart voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

Daar de ervaring in de behandeling van vrouwen in premature menopauze (door falen van de eierstokken of na chirurgie) beperkt is, zijn de gegevens omtrent de risico's verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze ook beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/opvolging

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (met inbegrip van gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatige medische onderzoeken aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, met inbegrip van geschikte beeldvormingsinstrumenten, bv. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening en aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens een zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet opgevolgd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Estrofem, in het bijzonder:

– leiomyoom (baarmoederfibromen) of endometriose
– risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
– risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren bv. borstkanker bij een familielid in de 1ste graad
– hypertensie
– leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
– diabetes mellitus met of zonder vasculaire verwikkelingen
– cholelithiasis
– migraine of (ernstige) hoofdpijn
– systemische lupus erythematodes
– voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
– epilepsie
– astma
– otosclerose.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een contra-indicatie en in de volgende situaties:

– geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
– significante stijging van de arteriële bloeddruk
– het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
– zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en carcinoom

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en carcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van oestrogenen alleen. Er wordt een verhoging van het risico op endometriumkanker gerapporteerd met een factor 2 tot 12 bij gebruiksters van een oestrogeen alleen, vergeleken met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeen-dosis (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico verhoogd blijven gedurende ten minste 10 jaar.

Het extra risico geassocieerd met HST op basis van oestrogeen alleen, wordt voorkomen door toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling bij vrouwen met een intacte baarmoeder. Als doorbraakbloedingen of spotting na enige tijd behandeling optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, moet de oorzaak ervan worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium uit te kunnen sluiten.

Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Toevoeging van een progestageen aan oestrogeensubstitutietherapie dient derhalve te worden overwogen bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er residuele endometriose aanwezig is.

Borstkanker

De algemene evidentie wijst op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling of HST met alleen oestrogeen, afhankelijk van de duur van de inname van de HST.

De *Women's Health Initiative* (WHI) studie vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een HST met alleen oestrogeen hebben gebruikt. Observationele studies rapporteerden voornamelijk een klein verhoogd risico op diagnose voor borstkanker welk lager is dan het risico gezien bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

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

HST, vooral gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandelingen, verhoogt de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische opsporing van borstkanker.

Ovariumkanker

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 progressief 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-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. De kans op een VTE is groter tijdens het eerste jaar van de HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiëntes met gekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en het gebruik van HST kan bijdragen aan dit risico. Daarom is HST gecontra-indiceerd bij deze patiëntes (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder meer gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, een belangrijke chirurgische ingreep, verlengde immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m^2), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematodes (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen profylactische maatregelen overwogen te worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas worden hervat als de patiënte weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zou screening aangeboden kunnen worden na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een beperkt deel van de trombofiele defecten wordt geïdentificeerd bij screening).

Indien een trombofiel defect vastgesteld wordt, geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van trombose of indien het defect ‘ernstig’ is (bv. antitrombine-, proteïne S-, proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie krijgen, dient een zorgvuldige afweging van de risico-batenbalans van het gebruik van HST te worden gemaakt.

Ingeval zich een VTE ontwikkelt na de aanvang van de behandeling, dient deze onderbroken te worden. Patiëntes moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij het optreden van mogelijke trombo-embolische symptomen (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben geen bescherming tegen myocardinfarct aangetoond bij vrouwen met of zonder coronaire hartziekte die een HST met oestrogeen-progestageencombinatie of met oestrogeen alleen kregen. Gerandomiseerde gecontroleerde data toonden geen verhoogd risico op coronaire hartziekten bij gehysterectomiseerde vrouwen die een therapie met oestrogeen alleen gebruiken.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Behandelingen met oestrogeen-progestageencombinatie en oestrogeen alleen worden geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Aangezien het risico op een beroerte op basisniveau echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het totale risico op een ischemisch cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiëntes met een verminderde hart- of nierfunctie van dichtbij gevolgd worden.

Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig opgevolgd worden tijdens een oestrogeen- of een hormonale substitutietherapie, omdat zeldzame gevallen van een sterke toename van de plasmatriglyceriden die leidde tot pancreatitis, werden gerapporteerd tijdens oestrogeenbehandeling bij deze vrouwen.

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine-bindend globuline (TBG), wat kan leiden tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, *protein bound iodine*), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay) of de T3-spiegels (radio-immunoassay). De resine-opname van T3 neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. De serumspiegels van andere bindingseiwitten, zoals het cortisol-bindend globuline (CBG, *cortisol binding globulin*) en het geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG, *sex hormone binding globulin*) kunnen ook toenemen, respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er is enige indicatie van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het innemen van een continue gecombineerde HST of oestrogeen alleen na de leeftijd van 65 jaar.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische studies waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van de ALAT-waarden van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC). Bovendien werden bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ook verhogingen van de ALAT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

Hulpstoffen

Estrofem-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit middel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van enzym-inductoren, met name van cytochroom P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz). Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als krachtige enzym-inhibitoren, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen stimuleren.

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

Effect van HRT met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze significant de plasmaconcentraties van lamotrigine verminderen bij gelijktijdige toediening door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan de aanvalscontrole verminderen. Hoewel de potentiële interactie tussen hormoonvervangende therapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt verwacht dat er een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een verminderde aanvalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de geneesmiddelencombinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir voor de behandeling van HCV-infecties, kwamen verhoogde ALAT-waarden van meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC. Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een vergelijkbaar percentage ALAT-verhogingen als vrouwen die geen oestrogeen kregen; echter, wegens het beperkt aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen inneemt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Estrofem is niet aangewezen tijdens de zwangerschap.
Indien tijdens de behandeling met Estrofem een zwangerschap optreedt, dient deze behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Tot op heden hebben de resultaten van de meeste epidemiologische studies geen teratogeen of foetotoxisch effect aangetoond bij accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen.

Borstvoeding

Estrofem is niet aangewezen tijdens de borstvoeding.

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

Estrofem heeft geen gekend effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische ervaring

Tijdens klinische proeven hebben minder dan 10% van de patiëntes bijwerkingen vertoond. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn: pijnlijke/gespannen borsten, buikpijn, oedeem en hoofdpijn.

De hieronder weergegeven bijwerkingen kunnen tijdens de behandeling met Estrofem optreden.

Systeem/Orgaan-klassen	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100; < 1/10	Soms ≥ 1/1.000; < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Psychische stoornissen		Depressie		
Zenuwstelselaan-doeningen		Hoofdpijn		
Oogaandoeningen			Zichtstoornissen	
Bloedvataandoeningen			Veneuze embolie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn of misselijkheid	Dyspepsie, braken, winderigheid of opgeblazen gevoel	
Lever- en galaandoeningen			Galstenen	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag of urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Beenkrampen		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Gespannen borsten, vergroting van de borsten of pijnlijke borsten		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Oedeem		
Onderzoeken		Gewichts-toename		

Ervaring na toelating op de geneesmiddelenmarkt

Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd, en worden na algemene beoordeling beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Estrofem. De frequentie van deze spontaan gemelde bijwerkingen is zeer zelden (< 1/10.000, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Het verzamelen van bijwerkingen na toelating op de geneesmiddelenmarkt wordt waarschijnlijk onderschat, in het bijzonder betreffende de meest voorkomende en goedgekende bijwerkingen van de geneesmiddelen. De beschreven frequenties moeten in deze context geïnterpreteerd worden:

– Immuunsysteemaandoeningen: veralgemeende overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie/shock)
– Zenuwstelselaandoeningen: verergering van migraine, cerebrovasculair accident, duizeligheid, depressie
– Maagdarmstelselaandoeningen: diarree
– Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia
– Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: onregelmatige vaginale bloedingen*
– Onderzoeken: verhoogde bloeddruk.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij de toediening van andere oestrogeenbehandelingen:
– myocardinfarct, congestieve hartziekte
– veneuze trombo-embolie nl. diepe veneuze been- of bekkentrombose en longembolie
– galblaasaandoening
– huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura, pruritus
– vaginale candidiasis
– goedaardige en kwaadaardige oestrogeenafhankelijke tumoren, bv. endometriumcarcinoom (zie rubriek 4.4), endometriumhyperplasie of vergroting van uterusfibromen*
– slapeloosheid
– epilepsie
– niet gespecificeerde libidostoornissen
– verergering van astma
– waarschijnlijke dementie (zie rubriek 4.4).

* bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen

Risico op borstkanker

Het verhoogde risico bij gebruiksters van een behandeling met alleen oestrogeen is lager dan het risico vastgesteld bij gebruiksters van een oestrogeen-progestageencombinatie.

De mate van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).

Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hierna weergegeven:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	**Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 5 jaar (50-54 jaar)***	**Risico ratio**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar**
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
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)
Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

Geschat bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2)

Leeftijd bij start HST (jaren)	**Incidentie per 1.000 nooit-gebruiksters van HST gedurende 10 jaar (50-59 jaar)***	**Risico ratio**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar**
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
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/m2)
Opmerking: Aangezien de basisincidentie van borstkanker in de EU-landen verschillend is, zal het aantal bijkomende gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

US WHI-studies – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
Geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) alleen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + medroxyprogesteronacetaat oestrogeen-progestageencombinaties**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder die geen verhoging toonden van het risico op borstkanker.
** Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST volgden vóór de studie, zag men geen verhoogd risico gedurende de eerste 5 jaar van behandeling. Na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder
Het risico op endometriumkanker bij vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken, is ongeveer 5 per 1.000.

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

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen alleen en de oestrogeendosis, varieert het verhoogd risico op endometriumkanker in de epidemiologische studies van 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen tussen 50 en 65 jaar.
Het toevoegen van een progestageen aan de behandeling met oestrogeen alleen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogd risico voorkomen. In de *Million Women Study* is er geen verhoogd risico aangetoond op endometriumkanker bij het gebruik gedurende 5 jaar van een gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR gelijk aan 1,0 (0,8-1,2)).

Risico op ovariumkanker

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 2.000 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 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het optreden van dit soort bijwerkingen is waarschijnlijker in de loop van het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies zijn hierna weergegeven:

WHI-studies – Bijkomend risico op VTE over een gebruiksperiode van 5 jaar

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
Oraal oestrogenen alleen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Orale oestrogeen-progestageencombinaties			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een HST met oestrogeen-progestageencombinatie boven de leeftijd van 60

jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen alleen en oestrogeen-progestageenbehandeling is geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragische beroerte is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.
Dit relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de duur van het gebruik, maar het basisrisico is sterk afhankelijk van de leeftijd. Het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken zal stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI-studies – Bijkomend risico op ischemisch cerebrovasculair accident* over een gebruiksperiode van 5 jaar

Leeftijdscategorie (in jaren)	**Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar**	**Relatief risico en 95% BI**	**Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

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

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan zich manifesteren als misselijkheid en braken. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig, ATC-code: G03CA03

Het werkzame bestanddeel, het synthetische 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol. Het substitueert het verlies aan oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht de symptomen van de menopauze.
Verlichting van de menopauzale symptomen wordt bereikt tijdens de eerste weken van de behandeling.

Oestrogenen voorkomen het verlies van botmassa na de menopauze of na ovariëctomie.
Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botombouw en een afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming is doeltreffend zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST vermindert de botmassa met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

Gegevens uit de WHI-studie en de meta-analyses tonen aan dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico van heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is nog beperkt.

Het effect van Estrofem op de botmineraaldichtheid is onderzocht in een twee jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij vroeg-postmenopauzale vrouwen (n = 166 waarvan 42 op Estrofem 2 mg). Estrofem 2 mg voorkwam op significante wijze het botverlies van de wervelkolom en van de heupen in vergelijking met vrouwen die placebo kregen. Met Estrofem 2 mg was de gemiddelde procentuele verandering in botmineraaldichtheid van de wervelkolom 5,3% in vergelijking met placebo en 3,9% voor de femurhals. De overeenkomstige veranderingen voor de trochanter waren 3,2 % na 2 jaar behandeling.

Tijdens de behandeling was bij 68% van de vrouwen die Estrofem 2 mg gebruikten de botmineraaldichtheid gehandhaafd of toegenomen in de lendenstreek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt het gemicroniseerde 17ß-estradiol van Novo Nordisk, aanwezig in Estrofem, snel en efficiënt geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus. Een maximale plasmaconcentratie van ca. 44 pg/ml (waarden tussen 30 en 53 pg/ml) wordt bereikt binnen de 4-6 uur na inname van 2 mg. De halfwaardetijd van 17ß-estradiol is ongeveer 14-16 uur. Meer dan 90% van het 17ß-estradiol is aan de plasmaproteïnen gebonden.

17ß-estradiol wordt geoxideerd tot estron dat op zijn beurt wordt omgezet tot estronsulfaat. Deze twee transformaties vinden hoofdzakelijk plaats in de lever. De oestrogenen worden in de gal afgescheiden en nadien gereabsorbeerd ter hoogte van de darm. De afbraak gebeurt in de entero-hepatische circulatie. Het 17ß-estradiol en zijn metabolieten worden in de urine geëxcreteerd (90-95%) als biologisch inactief glucuronide en gesulfateerde conjugaten of in de faeces (5-10%), voornamelijk onder niet-geconjugeerde vorm.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Ten gevolge van belangrijke verschillen tussen diersoorten en tussen dier en mens, hebben de preklinische resultaten slechts een beperkte voorspelbare waarde aangaande de toediening van oestrogenen bij de mens.

Onderzoek bij dieren toonde een embryoletaal effect van estradiol of estradiolvaleraat reeds bij relatief kleine doses; afwijkingen van de urogenitale tractus en een feminisatie van de mannelijke foetussen werden vastgesteld.

Preklinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel bij herhaalde dosering, duiden niet op een bepaald risico voor de mens buiten deze die reeds in andere rubrieken van de SPK worden besproken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De tabletkern bevat:
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Hydroxypropylcellulose
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:
Hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), macrogol 400 en indigokarmijn (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1x28 tabletten of 3x28 tabletten in kalenderverpakkingen.

De kalenderverpakking met 28 tabletten bestaat uit 3 delen:
- de bodem in gekleurd ondoorzichtig polypropyleen
- het cirkelvormig deksel in transparant polystyreen
- de centrale schijf in gekleurd ondoorzichtig polystyreen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
België

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

BE156545

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/10/1991
B. Datum van laatste verlenging: 8/12/2003.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025