

## 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 activering bevat 0,75 mg estradiol als estradiolhemihydraat.  
Elke gram transdermale gel bevat 0,60 mg estradiol als estradiolhemihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

- Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen of bij vrouwen bij wie de eierstokken zijn verwijderd : vasomotorische aandoeningen (opvliegers, nachtzweeten), genito-urinaire trofische stoornissen (vulvovaginale atrofie, dyspareunie, urine-incontinentie) en psychische stoornissen (slaapstoornissen, asthenie)
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op het krijgen van fracturen in de toekomst en die andere geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose, niet verdragen of niet mogen innemen.
- De ervaring met de behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering is afhankelijk 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 behandelingvrije 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 persistente 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.

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.

#### Wijze van toediening

Transdermale methode.

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Bekend zijn met of het vermoeden van het hebben van borstkanker of als de patiënt in het verleden borstkanker heeft gehad
- Bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijvoorbeeld endometriumkanker)
- Niet gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Vroegere of huidige idiopathische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bekende trombofilie stoornissen (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Recente of actieve arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld angina pectoris en myocardinfarct).
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietests abnormaal blijven.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

##### Medisch onderzoek en follow-up

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

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

Ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling periodiek een medisch onderzoek te verrichten waarvan de frequentie en de aard van het onderzoek individueel worden aangepast.

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

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

##### Aandoeningen waarvoor opvolging nodig is

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

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

Bij gelijktijdige toediening van een progestageen moet rekening worden gehouden met de eventuele contra-indicaties van dat laatste: zwangerschap voor progestagenen met een androgene werking en borst-, ovarium- en endometriumcarcinoom voor progestagenen 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 oestrogenen varieert van 2 tot 12 keer hoger in vergelijking met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stoppen met de behandeling kan het risico gedurende ten minste 10 jaar verhoogd blijven.
- De toevoeging van een progestageen aan een cyclus gedurende ten minste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of continue combinatiebehandeling met oestrogeen-progestageen 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 zich spotting en doorbraak bloedingen voordoen na enige tijd tijdens de behandeling of wanneer het aanhoudt nadat de behandeling is gestopt, moet de oorzaak worden onderzocht en hiervoor kan de uitvoering van een endometriumbiopsie nodig zijn om maligne tumoren uit te sluiten.

Onbelemmerde oestrogeenstimulering kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende follikels van endometriose. Daarom dient de toevoeging van progestagenen aan oestrogeensubstitutie therapie te worden overwogen bij vrouwen die een hysterectomie in verband met endometriose hebben ondergaan, als van hen bekend is dat zij resterende follikels van endometriose hebben.

#### Borstkanker:

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

#### *Combinatie van oestrogeen- progestageenbehandeling*

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

### *Monotherapie met oestrogeen*

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

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

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

### **Eierstokkanker:**

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

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

### **Veneuze trombo-embolie:**

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

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

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE omvatten: gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij VTE.

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

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

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

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

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

#### Ziwkte van de kransslagaders Coronaire HartZiekten (CHZ):

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

#### *Combinatie van oestrogeen- progestageenbehandeling*

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

#### *Monotherapie met oestrogeen*

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

#### **Ischemische beroerte**

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

#### Andere aandoeningen:

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

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

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

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

#### 4.5. **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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-IIIactiviteit), 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 toenemen bij gelijktijdig gebruik van middelen die de geneesmiddelmetabolisme-enzymen induceren, vooral de enzymen van cytochroom P450, zoals anti-epileptica (zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, meprobamaat, phenylbutazon) of anti-infectieuze middelen (zoals rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz).

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

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen stimuleren.

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

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

#### 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.

##### **Vruchtbaarheid**

Dit geneesmiddel is niet aangewezen voor verhoging van de vruchtbaarheid

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

Niet van toepassing.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel.

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

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

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

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak voorkomende bijwerkingen</b>	<b>Soms voorkomende bijwerkingen (<math>\geq</math> 1/1.000, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden voorkomende bijwerkingen (<math>\geq</math> 1/10.000, <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Glucose intolerantie
Psychische stoornissen		Depressie, stemmingswisseling	Verandering in libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo, migraine	Verergering van epilepsie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, buikpijn	Winderigheid, braken	
Oogaandoeningen			Contact lens intolerantie
Bloedvataandoeningen		Veneuze thromboembolie	Arteriële hypertensie
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende levertests, cholestase en geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	Huidverkleuring, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Botpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstzwellings/pijn. Vergrote borsten, dysmenorroe, menorrhagie, metorrhagie, leukorrie, endometrische hyperplasie.	Goedaardige borstneoplasma, verhoogd volume van uterine fibroiden, leiomyoom, vaginitis, vaginale candidiase	



Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtswisselingen (toename of afname) waterretentie met perifeer oedeem.	Asthenie	Anafylactische reactie (bij vrouwen met een geschiedenis van een allergische reactie.)
---	--	----------	--

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

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

### Risico op borstkanker

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

### **Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies**

#### **Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 kg/m<sup>2</sup>**

Leeftijd bij aanvang (jaar)	Incidentie over een periode van 5 jaar per 1000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50-54 jaar)*	Risicoverhouding	Extra gevallen per 1.000 vrouwen na een periode van 5 jaar HST hebben gebruik
<b>HST op basis van alleen oestrogeen</b>			
50	13,3	1,2	1-2 (2,7)
<b>Combinatie met oestrogeen-progestageen</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Genomen vanaf de basislijn-incidentiepercentages in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/m <sup>2</sup> . N.B.: daar de basislijn-incidentie van borstkanker in de EU varieert van land tot land, varieert het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel.			

#### **Geraamd bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m<sup>2</sup>)**

Leeftijd bij aanvang (jaar)	Incidentie over een periode van 10 jaar per 1.000 vrouwen die nooit	Risicoverhouding	Extra gevallen na een periode van 10 jaar per 1.000 HST-gebruiksters

	HST hebben gebruikt (50-59 jaar) *		
<b>HST met alleen oestrogenen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Combinatie oestrogenen-progestagenen</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Berekend uitgaande van de basale incidentie in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/ m <sup>2</sup>			
NB: aangezien de basale incidentie van borstkanker verschilt naargelang van het land van de EU, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.			

#### VS 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 % CI)
<b>Alleen oestrogeen CEE</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sup>2</sup>
<b>CEE + MPA oestrogeen en progestine ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* <i>WHI-studie bij vrouwen die geen baarmoeder hebben, waarbij geen verhoging van het risico op borstkanker werd aangetoond</i>			
‡ Wanneer de analyse beperkt bleef tot vrouwen die voorafgaand aan de studie geen HST hadden gebruikt, werd er tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling geen verhoogd risico waargenomen: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters			

#### Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

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

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

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

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

#### Eierstokcarcinoom

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

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

### Risico op veneuze trombo-embolie

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

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

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

### Risico op aandoeningen van de kransslagaders

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

### Risico op ischemische beroerte

Het gebruik van monotherapie met oestrogeen en therapie met oestrogeen + progestageen houdt verband met een tot 1,5-voudig verhoogd risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte wordt niet verhoogd tijdens het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of van de duur van het gebruik, maar daar het basislijrisico sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algemene risico op beroerte bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd; zie Rubriek 4.4.

#### Gecombineerde WHI-studies – extra risico van een ischemische beroerte\*<sup>5</sup> gedurende een gebruik van 5 jaar

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

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be);

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### Luxemburg:

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments.

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Website:

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## 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), code 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  $17\beta$ -estradiol via systemische weg toe te dienen door applicatie op een intacte huid. Het corrigeert de ontoereikende oestrogeenproductie bij vrouwen in de menopauze of vrouwen die een ovariëctomie hebben ondergaan en verlicht de symptomen van de menopauze. Oestrogenen voorkomen het botverlies na de menopauze of na een ovariëctomie.

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

vergelijkbaar met wat gewoonlijk wordt gezien in de folliculaire fase.

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

### Informatie over klinische studies

Verlichting van de symptomen van de menopauze:

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

### **Preventie van osteoporose**

- Het oestrogeentekort bij de menopauze resulteert in een verhoogde botturnover en een vermindering van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. Het beschermende effect houdt aan zolang de behandeling wordt voortgezet. Als de HST wordt stopgezet, vermindert de botmassa even snel als bij niet-behandelde vrouwen.
- De gegevens van de WHI-studie en van meta-analyses tonen aan dat gezonde vrouwen die een HST gebruiken, alleen of in combinatie met progestageen, minder kans lopen op heup-, wervel- of andere osteoporotische fracturen. HST kan ook het fractuurrisico verlagen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of bewezen osteoporose, maar de gegevens daarover zijn nog beperkt.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

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 cm<sup>2</sup> 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 percutaan 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/m<sup>2</sup>.

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 metaboliëten ondergaan ook een enterohepatische cyclus.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen andere relevante gegevens.

## **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 voor transdermale toediening en een liniaaltje om een gestandaardiseerde dosis van de gel te verkrijgen.

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

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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.

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

BESINS HEALTHCARE BENELUX  
Avenue Louise, 287  
B-1050 Bruxelles  
BELGIQUE

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

OESTROGEL 0,06% (tube) : BE111544

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

18 Juli 2005

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 04/2021