

Deel 1B: ProduktinformatieNaam produkt en farmaceutische vorm

Lynoral 0,05 mg

Naam registratiehouder en plaats van vestiging

N.V. Organon, Oss

Samenstelling

Per tablet 0,05 mg ethinylestradiol; als hulpstof onder andere circa 90 mg lactose en als kleurstof indigotine (E132).

EigenschappenWerking

Receptoreiwitten voor estrogenen komen voor in estrogeengevoelige weefsels zoals de vrouwelijke geslachtsorganen, lagere urinewegen, mammae, hypofyse en hypothalamus. In het cytoplasma van de doelcel vindt interactie van het estrogeen met het receptoreiwit plaats. Estrogenen leiden tot proliferatie en verhoogde celactiviteit in de geslachtsorganen van de vrouw, de lagere urinewegen en de mammae. In combinatie met een progestageen kan de cyclus worden gereguleerd. Ethinylestradiol kan tevens effectief zijn bij de palliatieve behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom of prostaatcarcinoom.

Farmacokinetiek

Ethinylestradiol is een oraal werkzaam, synthetisch estrogeen dat snel en nagenoeg compleet wordt opgenomen in de dunne darm; ruim 90% wordt in één uur geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na circa 1 uur, waarbij grote interindividuele verschillen in plasmaconcentraties kunnen voorkomen. Metabolisering vindt voornamelijk plaats door hydroxylatie en in mindere mate door modificatie van de ethinylgroep. Naast deze omzetting wordt een belangrijk deel van het ethinylestradiol in de darmwand en de lever geïnactiveerd door conjugatie met sulfaat en/of glucuronzuur. Een groot deel van deze conjugaten wordt met de gal uitgescheiden. In het darmlumen worden zij gedeconjugerd en weer grotendeels geresorbeerd. De uitscheiding van ethinylestradiol en zijn metabolieten geschiedt via de urine en faeces, in een verhouding van 1:1,6. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 20-23 uur.

Indicaties

- Bepaalde gevallen van primaire en secundaire amenorroe en oligomenorroe met onvoldoende estrogeenvorming.
- Als substitutietherapie bij dervingsverschijnselen die het gevolg zijn van de menopauze of ovariectomie.
- Bij de palliatieve behandeling van bepaalde gevallen van gemetastaseerd mammacarcinoom of prostaatcarcinoom.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, zoals thrombophlebitis, trombo-embolie of aandoeningen van deze aard in de anamnese.

- Ernstige hypertensie.
- Ernstige leveraandoeningen of een anamnese hiervan indien de uitslag van leverfunctietests niet is genormaliseerd; cholestatische icterus; Rotor-syndroom en Dubin-Johnson-syndroom.
- Estrogeen-afhankelijke tumoren of verdenking daarvan zoals sommige uterus- en vaginacarcinomen, tenzij Lynoral wordt toegepast bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom.
- Hyperplasie van het endometrium.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Porfyrie.
- Hyperlipoproteïnemie, in het bijzonder indien er tevens andere risicofactoren zijn die predisponeren voor cardiovasculaire aandoeningen.
- Een anamnese van ernstige pruritis, cholestatische icterus, herpes gestationis of otoscleriosis tijdens zwangerschap of steroïdgebruik.

### Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn toegeschreven aan een behandeling met estrogenen:

- Urogenitaal gebied: intermenstruele bloeding, proliferatie van het endometrium, overvloedige produktie van cervixslijm, het groter worden van uterusfibromyomen, het verergeren van endometriose.
- Borsten: gevoeligheid, pijn, vergroting, afscheiding.
- Maag-darmkanaal: misselijkheid, overgeven, cholelithiasis, cholestatische icterus, afwijkingen van leverfunctiewaarden (gewoonlijk van voorbijgaande aard).
- Hart en vaten: trombose, bloeddrukstijging.
- Huid: chloasma, erythema nodosum, exantheem.
- Ogen: irritatie van de cornea bij het dragen van contactlenzen.
- Centraal zenuwstelsel: hoofdpijn, migraine, stemmingsveranderingen.
- Diversen: vochtretentie, vermindering van de glucosetolerantie, verandering van lichaamsgewicht.
- Indien hoge doseringen en langdurige behandeling noodzakelijk zijn, zoals in het geval van mammacarcinoom of prostaatacarcinoom, kunnen psychische stoornissen optreden, en bij mannelijke patiënten bovendien gynaecomastie, vermindering van libido, impotentie en stoornissen in de spermatogenese.

### Maarschuwingen en voorzorgen

- Bijwerkingen treden vooral op bij een hoge dosering en langdurige behandeling. Behandeling met oestrogenen dient daarom in zo laag mogelijke dosering en zo kort mogelijk plaats te vinden.
- Voor aanvang van de behandeling dient zwangerschap te worden uitgesloten.
- Voorzichtigheid is geboden met de toepassing bij adolescenten.
- Bij de geringste aanwijzing voor het ontstaan van een trombo-embolisch proces dient de behandeling te worden gestaakt.
- Bij patiënten met ernstige varices dienen de voordelen van een behandeling met estrogenen te worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen.
- Bij patiënten die tijdens het gebruik van een estrogeenbevattend preparaat een grotere operatie moeten ondergaan of langdurig geïmmobiliseerd moeten worden, kan de kans op diepe veneuze trombose tijdelijk verhoogd zijn. De behandeling dient te worden gestaakt voor een dergelijke operatie of immobilisatie.
- Vrouwen met een intacte uterus dienen grondig te worden gecontroleerd op aanwijzingen van endometriumcarcinoom. Periodieke toediening van een progestageen in combinatie met estrogeentherapie resulteert vaak in een onttrekkingsbloeding. Bij elke onverwacht optredende vaginale bloeding dient maligniteit te worden uitgesloten alvorens de behandeling voort te zetten.

- De behandeling dient te worden gestaakt bij het optreden van abnormale leverfunctiewaarden.
- In sommige studies is verband gelegd tussen het gebruik van oestrogenenbevattende preparaten en het voorkomen van cholelithiasis; er zijn in dit verband echter tegenstrijdige bevindingen gerapporteerd.
- Pijnlijke borsten, evenals een te overvloedige produktie van cervixslijm, kunnen wijzen op een te hoge dosering.
- Soms wordt tijdens het gebruik van oestrogenen- en/of progestagenenbevattende preparaten chloasma waargenomen, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht te vermijden.
- Het gebruik van steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden.
- Bij langdurige behandeling met oestrogenen is een periodieke geneeskundige controle aan te bevelen.
- Patiënten met de volgende aandoeningen dienen regelmatig gecontroleerd te worden:

latente of manifeste decompensatio cordis, gestoorde nierfunctie, hypertensie, diabetes mellitus, epilepsie of migraine (of een anamnese van deze aandoeningen), omdat een verergering of recidief kan worden geïnduceerd;

sikkelcel-hemoglobinopathie, omdat het gebruik van oestrogenenbevattende preparaten onder bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld bij infecties of zuurstoftekort, kan leiden tot het optreden van trombo-embolie;

aandoeningen die oestrogenengevoelig zijn, bijvoorbeeld uterusfibromyomen, mastopathie fibrosa cystica en endometriose, omdat die kunnen verergeren gedurende een behandeling met oestrogenen.

botmetastasen van mammacarcinoom. Bij deze patiënten kan spontaan, of als gevolg zijn van de oestrogenetherapie, hypercalciëmie ontstaan. Hoewel dit laatste kan duiden op een positieve tumorrespons op de hormoonbehandeling, dient de hypercalciëmie eerst op de juiste wijze te worden behandeld. Nadat de calciumspiegel is genormaliseerd, kan de hormoonbehandeling weer worden hervat.

#### Gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie

Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Tot nu toe is niet bewezen dat ethinylestradiol teratogene effecten heeft. Dat betekent echter niet dat kan worden uitgesloten dat oestrogenengebruik tijdens een onverhoopt opgetreden zwangerschap tot afwijkingen bij de foetus zal leiden.

Over het gebruik van dit geneesmiddel tijdens borstvoeding bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor het kind te beoordelen. Het is echter wel bekend dat oestrogenen worden uitgescheiden via de moedermelk en dat ze de melkproduktie kunnen verminderen.

#### Invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken

Lynoral heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

## Interacties

Er zijn sterke aanwijzingen dat estrogeenen, inclusief ethinylestradiol, de farmacologische effecten van bepaalde corticosteroïden kunnen versterken. Zonodig dient de dosering van de corticosteroïden te worden verlaagd.

Ook zijn er enige aanwijzingen, voornamelijk verkregen met andere estrogeenbevattende preparaten, dat geactiveerde kool, barbituraten (inclusief primidon), griseofulvine, hydantoïnerivaten en rifampicine de werkzaamheid van Lynoral wellicht zouden kunnen verminderen. Omgekeerd zou Lynoral de werkzaamheid van bepaalde beta-blokkeerders en van benzodiazepines die oxidatief worden gemetaboliseerd, wellicht kunnen vergroten. Lynoral zou de werkzaamheid van bloedsuikerverlagende middelen wellicht kunnen veranderen.

## Dosering en wijze van gebruik

- Bij amenorroe en oligomenorroe dient Lynoral cyclisch te worden toegediend: 20-50 microgram per dag gedurende 25 dagen. Van de 14e t/m 25e dag dient hieraan dagelijks een progestageen te worden toegevoegd. In de meeste gevallen treedt er binnen 3 dagen na het stoppen met de behandeling een onttrekkingsbloeding op. De behandeling met Lynoral wordt weer opgevat op de 5e dag van deze onttrekkingsbloeding en voortgezet tot en met dag 25. Wederom wordt er van de 14e t/m 25e dag dagelijks een progestageen toegevoegd. De behandeling dient hierna tenminste gedurende één cyclus te worden voortgezet. Bij langdurig gebruik wordt aanbevolen om niet meer dan 30 microgram ethinylestradiol per dag te geven.
- Als substitutietherapie kan Lynoral continu (dus zonder tabletvrije dagen) worden toegediend: 10-30 microgram per dag. Ter voorkoming van hyperplasie van het endometrium dient aan vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, cyclisch een progestageen te worden gegeven, bijvoorbeeld gedurende de eerste twee weken van iedere kalendermaand.
- Bij de palliatieve behandeling van bepaalde gevallen van gemetastaseerd mammacarcinoom of prostaatcarcinoom worden verschillende doseringsregimes toegepast. Bij mammacarcinoom ligt de dosering in het algemeen tussen 1 en 3 mg per dag en bij prostaatcarcinoom meestal tussen 0,05 en 1 mg per dag, zo mogelijk over de dag gespreid in 2 of 3 doses. Lynoral dient alleen te worden voorgeschreven door, of op aanwijzing van een specialist met ervaring op oncologisch gebied.

N.B. Bij toepassing van ethinylestradiol kunnen, vooral bij de hoge doseringen, gastro-intestinale klachten optreden. Geadviseerd wordt daarom de tabletten na de maaltijd in te nemen, en met wat vloeistof zonder kauwen door te slikken. Eventueel kan ongeveer een half uur van te voren een anti-emeticum worden genomen.

## Symptomen bij en behandeling van overdosering

De toxiciteit van ethinylestradiol is erg laag. In geval van een overdosering, bijvoorbeeld bij jonge kinderen die meerdere tabletten ineens slikken, worden dan ook geen symptomen van toxiciteit verwacht. Symptomen die mogelijk zouden kunnen optreden zijn misselijkheid en braken, bij vrouwen en meisjes wellicht ook een vaginale bloeding enige dagen later. Een specifieke behandeling is waarschijnlijk niet noodzakelijk. Zonodig kan een symptomatische behandeling worden gegeven.

## Bewaring en houdbaarheid

Lynoral tabletten zijn houdbaar tot de op de verpakking aangegeven datum, mits in het donker bewaard bij 2 tot 25 °C.

LYNORAL 0,05 mg, tabletten  
(Produktinformatie)-N-900710  
ID 223/HK/JH

blad 4 van 5

**Verpakkingen**

3 strips met 30 witte tabletten à 0,05 mg. De tabletten zijn voorzien van een breuklijn en de code KS aan een zijde en een vierkant aan de andere zijde.

**RVG-nummer**

In het register ingeschreven onder RVG 00022.