SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synapause-E3 1 mg/g crème voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere gram crème bevat 1 mg estriol.

Hulpstoffen met bekend effect:
cetylalcohol (36,7 mg per gram crème) en stearylalcohol (88,4 mg per gram crème).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème voor vaginaal gebruik.
Homogene, gladde, witte tot bijna witte, crèmeachtige massa.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vaginale symptomen van oestrogeendeficiëntie:

- Behandeling van symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk (Pap klasse IIIa) bij vrouwen in de menopauze indien afwijkende cellen worden aangetroffen wijzend op epitheelatrofie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Synapause-E3 bevat alleen een oestrogeen en kan toegediend worden aan vrouwen met of zonder baarmoeder.

Dosering

- Bij atrofie van het lagere urogenitale gebied:
  1 applicatie per dag gedurende de eerste weken (maximaal 4 weken), gevolgd door een geleidelijke vermindering op geleide van de symptomen, totdat een onderhoudsdosering is bereikt (maximaal 1 applicatie tweemaal per week).
- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan:
  1 applicatie per dag tijdens de 2 weken voorafgaande aan de operatie; 1 applicatie tweemaal per week tijdens de 2 weken na de operatie.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk:
  1 applicatie om de dag in de week voorafgaand aan het nemen van de volgende uitstrijk.

Een gemiste dosis moet worden toegediend zodra dat wordt opgemerkt, tenzij dat op de dag van de volgende dosis gebeurt. In het laatste geval moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende applicatie op het normale tijdstip worden toegediend. Twee doses mogen nooit op eenzelfde dag worden toegediend.

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

In geval van Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik en ovules, waarbij de systemische blootstelling aan het estriol dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft wanneer het tweemaal per week wordt toegediend, wordt de combinatie met een progestageen niet aanbevolen (zie echter rubriek 4.4).

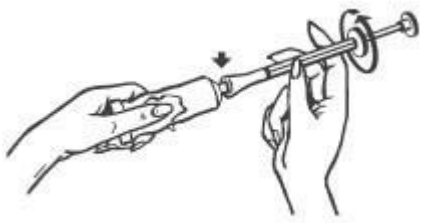
Bij vrouwen die geen hormoonsuppletietherapie (HST) gebruiken of bij vrouwen die overstappen van een continue gecombineerde HST, kan de behandeling met Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik op elke gewenste dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van een cyclische of continu sequentiële HST dient de behandeling te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.

Wijze van toediening

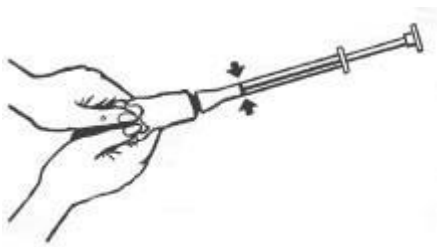
Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik dient met behulp van een applicator via de vagina te worden toegediend. Dit dient te gebeuren voor het slapen gaan. Eén applicatie (applicator gevuld tot de markeringsring) bevat 0,5 g crème voor vaginaal gebruik, wat overeenkomt met 0,5 mg estriol.

Gebruiksinstructies voor de patiënt

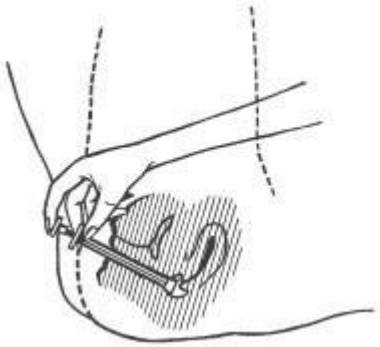
1. Draai het dopje van de tube, keer het om en prik met de doorprikpunt de tube open.
2. Draai de tuit van de applicator op de tube. Zorg ervoor dat de zuiger zo diep mogelijk in de applicator geduwd is.



3. Knijp langzaam in de tube zodat de crème de applicator vult tot aan de rode markeringsring (waar de zuiger stopt; zie de pijlen in de afbeelding hieronder).



4. Draai de applicator los van de tube en doe het dopje weer op de tube.
5. Breng in liggende houding het uiteinde van de applicator zo diep mogelijk in de vagina en druk de zuiger van de applicator langzaam helemaal in totdat de applicator leeg is.



6. Na gebruik de zuiger helemaal uit de applicator trekken (voorbij de positie waarop enige weerstand gevoeld wordt) en zuiger en applicator in lauwwarm zeepwater reinigen. Geen agressief wasmiddel gebruiken. Daarna goed afspoelen. **Leg de applicator niet in heet of kokend water**.
7. De applicator kan weer in elkaar gezet worden door de zuiger zover mogelijk in de applicator te duwen (voorbij de positie waarop enige weerstand gevoeld wordt).

Als de tube leeg is, de applicator weggooien.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom;
- Aanwezigheid of verdenking van maligne oestrogeengevoelige tumoren (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden of aanwezigheid van veneuze trombo-embolieën (diepveneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van trombofiele aandoeningen (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of een antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Het wordt aanbevolen tenminste jaarlijks de voor- en nadelen van de HST opnieuw af te wegen en de behandeling alleen voort te zetten zolang de voordelen opwegen tegen de nadelen.

- Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

<u>Medisch onderzoek / follow-up</u>

- Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk

onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel moet worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij direct hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie 'Mammacarcinoom' hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van geschikte beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

- Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Synapause-E3, in het bijzonder bij:
  - Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose
  - Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie 'Veneuze trombo-embolieën')
  - Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraads familielid)
  - Hypertensie
  - Leveraandoening (bijvoorbeeld leveradenoom)
  - Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
  - Cholelithiasis
  - Migraine of (ernstige) hoofdpijn
  - Systemische lupus erythematodes
  - Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie 'Endometriumhyperplasie en carcinoom')
  - Epilepsie
  - Astma
  - Otosclerose.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

HST dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

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

Endometriumhyperplasie en carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico van endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer gedurende langere perioden systemische oestrogenen worden toegediend als monotherapie.
- In geval van Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik en ovules, waarbij systemische blootstelling aan estriol dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft wanneer het tweemaal per week wordt toegediend, wordt de combinatie met een progestageen niet aanbevolen.
- De veiligheid van het endometrium bij langdurig (langer dan een jaar) of herhaald gebruik van lokaal toegediend vaginaal oestrogeen is onbekend. Daarom moet, bij een herhaling, de behandeling ten minste elk jaar opnieuw worden hierzien.
- Stimulatie door HST met alleen oestrogeen kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de achtergebleven endometriosehaarden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van dit middel bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan als bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

- Als er op enig moment tijdens de behandeling bloedingen of spotting optreedt, dan moet de oorzaak daarvan worden onderzocht, zo nodig door middel van een endometriumbiopsie om een maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

Om endometriumstimulatie te voorkomen, mag de dagdosering van 1 applicatie (0,5 mg estriol) niet worden overschreden; evenmin mag deze maximale dosering langer dan enige weken worden toegepast (maximaal 4 weken). Eén epidemiologische studie heeft aangetoond dat langdurige behandeling met lage doses oraal estriol, maar niet met vaginaal estriol, het risico van endometriumcarcinoom zou kunnen verhogen. Dit risico nam toe met de duur van de behandelingsperiode en verdween binnen één jaar nadat de behandeling was gestopt. Het verhoogde risico betrof met name minder invasieve en hoog gedifferentieerde tumoren.

*De volgende risico's zijn in verband gebracht met **systemische** HST en gelden in mindere mate voor Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik en ovules, waarvan de systemische blootstelling aan estriol dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft wanneer het tweemaal per week wordt toegediend. Echter met deze risico's moet rekening worden gehouden in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit middel.*

Borstkanker

- Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op mammacarcinoom niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Het risico op recidief mammacarcinoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom is niet bekend.

Het is onbekend of estriol hetzelfde risico met zich meebrengt. In een aantal populatie-gebaseerde case-control studies, bleek estriol niet te worden geassocieerd met een verhoogd risico op borstkanker, in tegenstelling tot andere oestrogenen. De klinische implicaties van deze bevindingen zijn echter nog niet bekend.

Ovariumcarcinoom

- Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.
- Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie als systemisch HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Veneuze trombo-embolieën

- **Systemische** HST is geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepveneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8).

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

- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn:
  - Gebruik van oestrogenen
  - Oudere leeftijd
  - Ingrijpende chirurgie
  - Langdurige immobilisatie
  - Obesitas (BMI > 30 kg/m^2)
  - Zwangerschap / postpartum periode
  - Systemische lupus erythematodes (SLE)
  - Kanker

  Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

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

- Vrouwen zonder een persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting van de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die gepaard gaat met trombose bij familieleden of als de aandoening 'ernstig' is (bijvoorbeeld antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontra-indiceerd.

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

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

Coronaire hartziekten
- Oestrogeen monotherapie:
  Uit gegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire hartziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en **systemische** oestrogeen monotherapie gebruikten.

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

Gelijktijdig gebruik van Hepatitis-C-medicatie
- Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir met of zonder ribavirine bevatten, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten. Vrouwen die andere oestrogenen dan ethinylestradiol gebruikten, zoals estradiol, estriol en geconjugeerde oestrogenen, hadden een ALAT-verhoging die vergelijkbaar was met die van vrouwen die geen oestrogenen gebruikten. Maar vanwege het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen gebruikten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van Synapause en deze combinatiebehandeling.

Overige aandoeningen
- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasmatriglyceriden, met pancreatitis tot gevolg.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4-spiegels (door kolom of RIA) of T3-spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticosteroïdbindend globuline (CBG) en het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde HST of oestrogeen monotherapie gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.
- In de aanbevolen onderhoudsdosering heeft het gebruik van Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik geen invloed op uitslagen van endocriene laboratoriumtesten.
- Synapause-E3 crème bevat cetylalcohol en stearylalcohol. Kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met Synapause-E3. Men dient echter rekening te houden met interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen.

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

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

Ook bij fytotherapeutische preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan het metabolisme van oestrogenen en prostagenen toenemen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Synapause-E3 is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Synapause-E3 zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.
Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding
Synapause-E3 is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de lactatieperiode. Het is bekend dat estriol wordt uitgescheiden via de moedermelk en dat het de melkproductie kan verminderen.

Vruchtbaarheid
Synapause-E3 is uitsluitend voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen (met of zonder uterus).

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

Synapause-E3 heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar voor Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik .
Bijwerkingen komen meestal voor bij 3-10% van de behandelde patiënten. Bijwerkingen kunnen wijzen op een te hoge dosering. Meestal verdwijnen de bijwerkingen na de eerste behandelingsweken.
Bijwerkingen kunnen variëren in hun incidentie afhankelijk van de indicatie, de toegepaste dosis en ook wanneer het wordt gegeven in combinatie met andere therapeutische middelen.
De volgende frequenties zijn gebruikt voor de aanduiding van bijwerkingen: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, <1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In de literatuur en bij post-marketing surveillance zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Systeem/Orgaanklasse	**Niet bekend**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vochtretentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten Borstpijn Postmenopauzale spotting Cervicale afscheiding, branderig gevoel in de genitaliën, vulvovaginaal branderig gevoel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie op de toedieningsplaats Pruritus op de toedieningsplaats Griepachtige symptomen

Deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard, maar kunnen ook wijzen op een te hoge dosering.

Klasse-effecten in verband met systemische HST
De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische HST en gelden in mindere mate voor Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik en ovules, waarvan de systemische blootstelling aan estriol dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft wanneer het tweemaal per week wordt toegediend.

- Ovariumcarcinoom
  Gebruik van systemische HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).
  Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies lieteen verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die op dat moment systemische HST gebruikten, in vergelijking met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95%-BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50

tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leist dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van vijf jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

- Risico op veneuze trombo-embolie
  Systemische HST wordt geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen, diepveneuze trombo-embolie of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies zijn hieronder weergegeven:

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijds-groep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar***	**Risicoratio en 95%BI**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%BI)**
Orale oestrogeen mono HST*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* Studie in vrouwen zonder uterus.

- Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident
  Het gebruik van systemische HST wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

  Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een CVA bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

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

Leeftijds-groep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar**	**Risicoratio en 95%BI**	**Extra gevallen per 1000 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 een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident.

Andere gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met een **systemische** oestrogeen/progestageen behandeling:

- Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata, bijvoorbeeld endometriumcarcinoom. Zie voor meer informatie rubrieken 4.3 en 4.4
- Galblaasaandoeningen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie boven het 65^{e} levensjaar (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Indien grote hoeveelheden worden ingeslikt, zouden mogelijke symptomen kunnen zijn: misselijkheid, braken en onttrekkingsbloedingen bij vrouwen en meisjes. Een specifieke behandeling is niet bekend. Zonodig kan een symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, ATC-code: G03C A04

Werkingsmechanisme
Synapause-E3 bevat het natuurlijke vrouwelijke hormoon estriol. In tegenstelling tot andere oestrogenen is estriol kortwerkend. Het substitueert het verlies aan eigen oestrogeenproductie. In geval van vaginale atrofie induceert vaginaal toegediend estriol de normalisatie van het urogenitale epitheel en helpt het om de normale microflora en de fysiologische pH in de vagina te herstellen..

Behandeling van vaginale symptomen van oestrogeendeficiëntie: Vaginaal toegediend oestrogeen verlicht bij postmenopauzale vrouwen de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie

Informatie uit klinische studies
- Verlichting van vaginale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- Na een behandeling met Synapause-E3 wordt vaginaal bloedverlies slechts zelden gerapporteerd. Wanneer vaginaal bloedverlies optreedt bij gebruik van Synapause-E3 crème voor vaginaal gebruik, dient de gebruikster haar arts te raadplegen. Vaginale bloeding tijdens medicatie dient altijd onderzocht te worden, zie rubriek 4.4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Intravaginale toediening van estriol waarborgt optimale beschikbaarheid op de plaats van werking. Estriol wordt ook opgenomen in het bloedcirculatie, wat blijkt uit de snelle toename van de plasmaspiegels van ongeconjugeerd estriol.

Distributie
Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 1 à 2 uur na toediening. Na vaginale toediening van 0,5 mg estriol is C_{max} ongeveer 100 pg/ml, C_{min} is ongeveer 25 pg/ml en $C_{average}$ ongeveer 70 pg/ml. Na 3 weken dagelijkse toediening van 0,5 mg vaginaal estriol, is $C_{average}$ gedaald tot 40 pg/ml.
In een klinisch onderzoek bedroegen de mediane plasmaspiegels gemeten 12 uur na toediening van estriolcrème gedurende 12 weken 8,5 pg/ml (interkwartiele spreiding [IQR, 'interquartile range']: 3,3-24,3). Na een mediane toediening van driemaal per week gedurende 21 maanden (IQR: 9,2-38,4) bedroegen de mediane serumspiegels van estriol in de chronische groep 5,5 pg/ml (IQR: 1,9-10,2).

Biotransformatie
Nagenoeg al het estriol (90 %) wordt gebonden aan albumine in het plasma; in tegenstelling tot andere oestrogenen wordt estriol nauwelijks gebonden aan het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het metabolisme van estriol bestaat voornamelijk uit conjugatie en deconjugatie tijdens de enterohepatische kringloop.

Eliminatie
Estriol, dat een metabool eindproduct is, wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine in de geconjugeerde vorm. Een klein gedeelte (ongeveer 2 %) wordt met de feces uitgescheiden, voornamelijk als ongeconjugeerd estriol. De eliminatiehalfwaardetijd na vaginale toediening bedraagt circa 6-9 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Octyldodecanol, cetylesterwas, glycerol, cetylalcohol, stearylalcohol, polysorbaat 60, sorbitanstearaat, melkzuur, chloorhexidinedihydrochloride, natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke tube, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tubes met 15 g crème met polyethyleen schroefdop. De applicator met CE-markering bestaat uit een huls van acrylonitrilstyreen en een zuiger van polyethyleen. Elke tube wordt met een applicator in een kartonnen doosje verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Ierland

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

RVG 08977

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 augustus 1982
Datum van laatste verlenging: 2 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.8 : 6 februari 2026.