

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synapause-E3 1 mg tabletten
Synapause-E3 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 1 mg of 2 mg estriol.

Hulpstof met bekend effect:

Synapause-E3 1 mg tablet bevat 86,5mg lactosemonohydraat.

Synapause-E3 2 mg tablet bevat 85,75mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte tabletten met breukstreep en afgeschuinde randen. Alle tabletten zijn gemerkt met een code aan de ene kant. Voor 1-mg tabletten: DG boven en 7 onder de breukstreep. Voor 2-mg tabletten: DG boven en 8 onder de breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen 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.
- Infertiliteit als gevolg van afwijkend cervixslijm.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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 rubriek 4.4).

- Behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen:

4-8 mg per dag gedurende de eerste weken (maximaal 4 weken), gevolgd door een geleidelijke vermindering op geleide van de symptomen, totdat de laagst mogelijke onderhoudsdosering is bereikt (maximaal 2 mg per dag).

Vrouwen met een uterus:

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder dient de behandeling met Synapause-E3 tabletten te worden gecombineerd met een progestageen dat geregistreerd is voor toevoeging aan oestrogeentherapie, volgens een continu sequentieel doseringsschema: Synapause-E3 wordt continu toegediend; het progestageen wordt toegevoegd gedurende tenminste 12-14 dagen binnen elke cyclus van 28 dagen. Een onttrekkingsbloeding kan optreden als het progestageen wordt gestaakt.

Vrouwen zonder uterus:

Tenzij er een voorgeschiedenis is van endometriose, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan:
4-8 mg per dag tijdens de 2 weken voorafgaande aan de operatie; 1-2 mg per dag tijdens de 2 weken na de operatie.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk:
2-4 mg per dag gedurende 7 dagen voorafgaand aan het nemen van de volgende uitstrijk.
- Bij infertiliteit als gevolg van afwijkend cervixslijm:
In het algemeen 1-2 mg per dag van de 6e t/m 15e dag van de cyclus. Echter, voor sommige patiënten is een dosis van 1 mg per dag al voldoende, terwijl voor andere tot 8 mg per dag nodig kan zijn. Daarom dient de dosering iedere maand te worden verhoogd totdat een optimaal effect op het cervixslijm is bereikt.

Een gemiste dosis moet worden ingenomen zodra dat wordt opgemerkt, tenzij het meer dan 12 uur te laat is. In het laatste geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en de volgende dosis op het normale tijdstip te worden ingenomen.

Wijze van toediening

De tabletten dienen oraal te worden toegediend, bij voorkeur met wat water of een andere vloeistof en elke dag op hetzelfde tijdstip. Het is belangrijk dat de totale dagdosering in één keer wordt ingenomen.

Bij vrouwen die geen HST gebruiken of bij vrouwen die overstappen van een continu gecombineerde HST, kan de behandeling 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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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, myocardiinfarct)
- 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. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als 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.

Medisch onderzoek / follow-up

- 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. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt 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 eerstegraadsfamilielid)
 - 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

- Langdurig gebruik van oestrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen met een intacte uterus. Het gerapporteerde verhoogde risico op endometriumcarcinoom bij oestrogeen-monotherapie gebruiksters is 2 tot 12 maal groter vergeleken met de niet-gebruiksters. Dit is afhankelijk van de behandelingsduur en oestrogeendosis (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd.
- Bij vrouwen waarbij de baarmoeder niet verwijderd is kan het risico dat wordt geassocieerd met oestrogeen-monotherapie voorkomen worden door de oestrogeentherapie ten minste 12 dagen per maand/28 daagse cyclus te combineren met een progestageen.
- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting geruime tijd na het begin van de therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, moet de oorzaak onderzocht worden. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.
- Oestrogeen monotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de overgebleven endometriosehaarden. Om deze reden dient toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie overwogen te worden bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

Mammacarcinoom

- Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

Gecombineerde oestrogeen- progestageenbehandeling:

- Het gerandomiseerde placebocontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie:

- In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationale studies hebben meestal een kleine verhoging van het risico op de diagnose van borstkanker gerapporteerd dat substantieel lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties met oestrogenen-progestagenen (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.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van mammacarcinoom.

Ovariumcarcinoom

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 vijf jaar van gebruik, maar weer 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-embolieën

- 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 (Body Mass Index > 30 kg/m²)
 - Zwangerschap / postpartum periode
 - Systemische lupus erythematoses (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 daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

- Vrouwen zonder een 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 met betrekking tot 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 bij familieleden gepaard gaat met trombose 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

- Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen als HST kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling:

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is enigszins verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Oestrogeen monotherapie:

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

Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en 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).

ALAT-verhoging

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir met of zonder dasabuvir, 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, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Daarnaast werd ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir een ALAT-verhoging waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen, zoals CHC's, 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 de combinatiebehandeling ombitasvirhydraat/paritaprevirhydraat/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5.).

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 plasma triglyceriden, 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 corticosteroiden 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 continu gecombineerde HST of oestrogeen monotherapie gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar.
- Estriol gebruik geeft een lichte daling van FSH en LH. De invloed van estriol op andere uitslagen van endocriene laboratoriumtesten is niet bekend.
- Synapause-E3 tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehelelactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke remmers van het metabolisme, hebben juist een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroidhormonen gebruikt worden.

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

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

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Hormonale contraceptiva met oestrogenen bleken de plasmaconcentratie van lamotrigine significant te verlagen bij gelijktijdige toediening vanwege inductie van lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over toevallen verzwakken. Hoewel de mogelijke interactie tussen de hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet is bestudeerd, wordt een vergelijkbare interactie verwacht, die kan leiden tot een afname van de toevalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Synapause-E3 tabletten zijn niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Synapause-E3 tabletten 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 tabletten zijn 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 tabletten kunnen gebruikt worden voor de behandeling van vrouwen die onvruchtbaar zijn als gevolg van afwijkend cervixslijm.

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 op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), 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	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Niet bekend
Voedings- stofwisselingsstoornissen	en Vochtretentie		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Oogaandoeningen		Visusstoornissen	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	
Maagdarmstelselaandoening en	Misselijkheid		
Skeletspierstelsel- bindweefsel- aandoeningen	en	Beenkramp	
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	en Gevoelige borsten Borstpijn Postmenopauzale spotting Cervicale afscheiding		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Griepachtige symptomen

Andere gerapporteerde bijwerkingen die geassocieerd worden met een 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)
- Risico op borstkanker
 - Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar een combinatie oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
 - Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
 - De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
 - Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters na 5 jaar
Oestrogeen mono HST			
50	13,3	1,2	2,7
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST			
50	13,3	1,6	8,0

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Aangezien de achtergrond van borstkanker verschilt per EU-land, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook proportioneel veranderen.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaar)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met 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)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EUland verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies – extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar*	Risicoratio en 95%BI	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%BI)
CEE oestrogeen mono HST			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST[≠]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

[≠] Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

* WHI study in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op borstkanker werd waargenomen.

- Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumkanker in

epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumkanker niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continu) HST (RR van 1,0 (0,8–1,2)).

- Ovariumcarcinoom

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% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt 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 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

- Risico op veneuze trombo-embolie

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

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep 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)
Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1-13)

* Studie in vrouwen zonder uterus.

- Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar op een combinatie oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

- Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie 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 placebogroep 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.

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

De werkzame stof in Synapause-E3 tabletten, synthetisch estriol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon estriol. In tegenstelling tot andere oestrogenen is estriol kortwerkend. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting van menopauzale 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 tabletten, dient de gebruiker haar arts te raadplegen. Vaginale bloeding tijdens medicatie dient altijd onderzocht te worden, zie rubriek 4.4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt estriol snel en nagenoeg geheel geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.

Distributie

Maximale plasmaspiegels van estriol worden bereikt binnen 1 uur na toediening. Na orale toediening van 8 mg estriol is C_{max} ongeveer 200 ng/ml, C_{min} is ongeveer 20 ng/ml en $C_{average}$ ongeveer 40 ng/ml.

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 orale toediening bedraagt circa 1,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Synapause E3 1 mg-tabletten:

Aardappelzetmeel
Amylopectine
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

Synapause E3 2 mg-tabletten:

Aardappelzetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen (PVC/Aluminiumfolie). Elke blisterverpakking bevat 30 tabletten en is verpakt in een kartonnen doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Aspen Pharma Trading Limited,

3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Ierland.

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

Synapause-E3 1 mg: RVG 09969
Synapause-E3 2 mg: RVG 09970

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 1982
Datum van laatste verlenging: 21 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 14 december 2023