

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synapause-E3 0,5 mg, ovules.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ovule bevat 0,5 mg oestriol.

Voor hulpstoffen zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Ovule.

Witte ovule.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor de behandeling van atrofie van het lagere urogenitale gebied 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

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

- Bij atrofie van het lagere urogenitale gebied:  
1 ovule 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 ovule tweemaal per week).
- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan:  
1 ovule per dag tijdens de 2 weken voorafgaande aan de operatie;  
1 ovule tweemaal per week tijdens de 2 weken na de operatie.

- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk:  
1 ovule om de andere dag in de week voorafgaand aan het nemen van de volgende uitstrijk.

Synapause-E3 ovules moeten worden toegediend voor het slapen gaan. In liggende houding dienen ze door de patiënt zo diep mogelijk in de vagina te worden ingebracht.

Een gemiste ovule kan worden toegediend zodra dat wordt opgemerkt, tenzij het meer dan 12 uur te laat is. In het laatste geval dient de gemiste ovule te worden overgeslagen en de volgende ovule op het normale tijdstip te worden toegediend. Twee ovules mogen nooit op een zelfde dag worden toegediend.

Bij vrouwen die geen HST gebruiken of bij vrouwen die overstappen van een continue gecombineerde HST, kan de behandeling op elke gewenste dag worden gestart. Bij vrouwen die overstappen van een cyclische of continue sequentiële HST dient de behandeling te starten op de dag direct na afronding van de voorafgaande cyclus.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker; verleden van borstkanker
- Aanwezigheid of verdenking op andere hormoongevoelige tumoren (bv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van idiopatische veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie); actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- 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
- Bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen) van Synapause-E3

#### 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.

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 borst- onderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties (Zie rubriek “4.3 Contra-indicaties”) 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 hun arts moeten raadplegen (zie ‘mammacarcinoom’ hieronder).  
Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van 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:
  - Uterusmyomen of endometriose
  - Een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
  - Aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (borstkanker bij eerstegraads familielid)
  - Hypertensie
  - Leveraandoening (leveradenoom)
  - Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
  - Cholelithiasis
  - Migraine of (ernstige) hoofdpijn
  - Systemische Lupus Erythematodes
  - Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
  - 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

- Om endometriumstimulatie te voorkomen, mag de dagdosering van 1 ovule (0,5 mg oestriol) niet worden overschreden; evenmin mag deze maximale dosering langer dan enige weken worden toegepast. Eén epidemiologische studie heeft aangetoond dat de behandeling met oraal oestriol, maar niet met vaginaal oestriol, het risico van endometrium kanker 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. Vaginale bloedingen tijdens medicatie dienen altijd onderzocht te worden. De gebruikster moet weten dat zij een arts moet raadplegen indien er sprake is van een vaginale bloeding.

Mammacarcinoom

- HST kan de dichtheid van mammografische beelden verhogen. Dit kan de radiologische detectie van borstkanker bemoeilijken.
- Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI) en epidemiologische studies, waaronder de Million Women Study (MWS) hebben laten zien dat er bij vrouwen die verscheidene jaren oestrogeen, oestrogeen-progestageen combinaties of tibolon als HST hebben gebruikt een verhoogd relatief risico bestaat op borstkanker (zie rubriek 4.8). Voor alle HST geldt dat dit verhoogde risico binnen een paar jaar van gebruik optreedt en toeneemt met de duur van de behandelingsperiode. Het risico is binnen een paar (ten hoogste 5) jaar nadat de behandeling is gestopt weer teruggekeerd tot op het niveau van vóór de behandeling.
- In de MWS bleek dat het relatieve risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld werden met geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) of

oestradiol (E2) hoger was wanneer een progestageen was toegevoegd. Dit risico was onafhankelijk van het gebruikte doseringsschema (sequentiële of continue toediening van progestageen) en van het type progestageen. Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in risico tussen de verschillende toedieningswegen.

- In de WHI studie bleek dat borsttumoren gediagnosticeerd bij vrouwen die continue gecombineerde geconjugeerde equine oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat gebruikten iets groter in omvang waren en vaker waren uitgezaaid naar lokale lymfklieren dan bij vrouwen die een placebo hadden gebruikt.
- De beperkte gegevens die voorhanden zijn bevatten geen aanwijzingen dat met Synapause E3 ovules de kans op borstkanker is verhoogd.

#### Veneuze trombo-embolieën

- HST is geassocieerd met een hoger relatief risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. Eén gerandomiseerde gecontroleerde studie en epidemiologische studies melden een 2-3 maal hoger risico op VTE bij gebruiksters van HST in vergelijking met vrouwen die geen HST gebruiken. Geschat wordt dat over een periode van 5 jaar ongeveer 3 gevallen van VTE per 1000 vrouwen die geen HST gebruiken worden gediagnosticeerd in de leeftijd van 50-59 jaar en 8 in de leeftijd van 60-69 jaar. Geschat wordt dat per 1000 gezonde vrouwen die gedurende 5 jaar HST gebruiken er 2 tot 6 (beste schatting 4) extra gevallen van VTE zullen worden waargenomen in de leeftijd van 50-59 jaar en 5 tot 15 (beste schatting 9) in de leeftijd van 60-69 jaar. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan hierna.
- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn:
  - Een positieve persoonlijke anamnese;
  - Een positieve familieanamnese;
  - Ernstige obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - Systemische lupus erythematoses (SLE).Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van herhaalde VTE of bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE. Hormoonsuppletie zou dit risico nog verder kunnen verhogen. Bij aanwezigheid van een persoonlijke of duidelijke familiale voorgeschiedenis van VTE of

herhaalde spontane abortus dient eerst onderzoek plaats te vinden om een trombofiele predispositie uit te sluiten. Totdat een grondige evaluatie van de trombofiele factoren heeft plaats gehad of antistollingstherapie is gestart, is het gebruik van HST bij deze patiënten gecontraïndiceerd. Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

- De kans op VTE kan tijdelijk zijn toegenomen bij langdurige immobilisatie, ernstige traumata of grote chirurgische ingrepen. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dient zorgvuldige aandacht te worden besteed aan profylactische maatregelen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie (met name buik- of orthopedische chirurgie van de onderste ledematen) langdurige immobilisatie is te verwachten, dient overwogen te worden de HST 4-6 weken voor de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- 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 gunstig effect van continue gecombineerde geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat op het risico van coronaire hartziekten. Grote klinische studies lieten een mogelijk verhoogd risico zien op de cardiovasculaire morbiditeit tijdens het eerste jaar van gebruik en geen aanwijzingen voor een gunstig effect na het eerste jaar. Er zijn tot nog toe geen gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar die de effecten op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij gebruik van andere HST producten hebben onderzocht. Daarom is het onduidelijk of bovengenoemde bevindingen ook van toepassing zijn op andere HST producten.

#### Cerebrovasculair accident (CVA)

- In één groot gerandomiseerd klinisch onderzoek (WHI-studie) bij gezonde vrouwen werd, als secundaire uitkomst, een verhoogd risico op CVA gemeld tijdens behandeling met continue gecombineerde geconjugeerde oestrogenen met medroxyprogesteronacetaat. Geschat wordt dat per 1000 vrouwen die geen HST gebruiken over een periode van 5 jaar ongeveer 3 gevallen van CVA worden gediagnosticeerd in de leeftijd van 50-59 jaar en 11 in de leeftijd van 60-69 jaar. Geschat wordt dat per 1000 gezonde vrouwen die gedurende 5 jaar HST gebruiken er 0 tot 3 (beste schatting 1) extra gevallen van CVA zullen worden waargenomen in de leeftijd van 50-59 jaar en 1 tot 9 (beste schatting 4) in de leeftijd van 60-69 jaar. Het is onbekend of dit verhoogde risico ook van toepassing is op andere HST producten.

#### Ovariumcarcinoom

- In sommige epidemiologische studies werd bij vrouwen zonder uterus het langdurig gebruik (tenminste 5-10 jaar) van oestrogeenmonotherapie geassocieerd met een toename in de kans op ovariumcarcinoom. Het is onduidelijk of langdurig gebruik van gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) een ander risico geeft dan gebruik van uitsluitend oestrogenen.

#### Overige aandoeningen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve ingrediënten van Synapause-E3 in de circulatie zal toenemen.
- Er is tot op heden geen overtuigend bewijs voor een verbetering van de cognitieve functies. De WHI studie bevat enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een continue gecombineerde HST (geconjugeerde equine oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat) gestart zijn op een leeftijd van boven de 65 jaar. Het is niet bekend of deze bevindingen ook van toepassing zijn op jongere post-menopauzale vrouwen en andere HST producten.
- In de aanbevolen onderhoudsdosering heeft het gebruik van Synapause-E3 ovules geen invloed op uitslagen van endocriene laboratoriumtesten.

#### 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 phenobarbital, phenytoïne, 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 steroïdhormonen gebruikt worden.

Fytotherapeutische preparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen het metabolisme van oestrogenen en progestagenen stimuleren.

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

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Synapause-E3 mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Synapause-E3 zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Synapause-E3 mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode. Het is bekend dat oestriol wordt uitgescheiden via de moedermelk en dat het de melkproductie kan verminderen.

#### 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

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

Orgaansysteem	Bijwerkingen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie of jeuk op de toedieningsplaats
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke of gespannen borsten

\* MedDRA version 9.1

Meestal verdwijnen deze bijwerkingen na de eerste behandelingsweken.

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

- Benigne en maligne oestrogeenafhankelijke neoplasmata, bijvoorbeeld endometriumcarcinoom. Voor meer informatie wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 "Contra-indicaties" en 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik";
- Veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld diepe veneuze been- of bekkentrombose of longembolieën komen vaker voor bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken. Voor meer informatie wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 "Contra-indicaties" en 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"
- Myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA)
- Galblaasaandoeningen
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie (zie rubriek 4.4)

#### Borstkanker

Een groot aantal epidemiologische studies en één gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI) hebben laten zien dat het risico op borstkanker toeneemt met het aantal jaren dat men HST gebruikt of recent gebruikt heeft.

Voor **HST met uitsluitend oestrogenen** zijn de schattingen van het relatieve risico op basis van een heranalyse van de originele gegevens van 51 epidemiologische studies (waarbij het in meer dan 80% HST met uitsluitend oestrogenen betrof) en op basis van de gegevens van de MWS vergelijkbaar, namelijk 1,35 (95% CI 1,21 – 1,49) en 1,30 (95% CI 1,21 – 1,40)).

Voor **HST met een oestrogeen-progestageen combinatiepreparaat** werd in verschillende epidemiologische studies een hoger risico op borstkanker gevonden dan voor HST met uitsluitend oestrogenen.

De MWS rapporteerde dat, in vergelijking tot vrouwen die geen HST gebruikten, het gebruik van verschillende soorten gecombineerde oestrogeen-progestageen preparaten geassocieerd was met een hoger risico op borstkanker (RR=2,00, 95% CI: 1,88 – 2,12) dan voor preparaten die uitsluitend oestrogenen bevatten (RR = 1,30, 95% CI: 1,21 – 1,40) of tibolon (RR = 1,45; 95% CI 1,25 – 1,68).

De WHI studie rapporteerde een relatieve risico schatting van 1,24 (95% CI: 1,01 – 1,54) na 5,6 jaar gebruik van een oestrogeen-progestageen gecombineerd preparaat (CEE+MPA) in alle gebruikers in vergelijking met placebo.

Onderstaand worden de absolute risico's gegeven zoals die berekend zijn op basis van de gegevens van de MWS en WHI studie:

In de MWS werd, uitgaande van de gemiddelde incidentie van borstkanker in ontwikkelde landen, geschat dat:

- Per 1000 vrouwen die geen HST gebruiken, er bij ongeveer 32 vrouwen tussen de 50 en 64 jaar borstkanker gediagnosticeerd zal worden
- Per 1000 vrouwen die HST gebruiken of recent gebruikt hebben, het aantal extra gevallen van borstkanker in die leeftijdsperiode als volgt zal zijn:
  - Voor vrouwen die oestrogeenpreparaten gebruiken:
    - Tussen 0 en 3 extra gevallen (beste schatting 1,5) bij 5 jaar gebruik
    - Tussen 3 en 7 extra gevallen (beste schatting 5) bij 10 jaar gebruik
  - Voor vrouwen die gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken:
    - Tussen 5 en 7 extra gevallen (beste schatting 6) bij 5 jaar gebruik
    - Tussen 18 en 20 extra gevallen (beste schatting 19) bij 10 jaar gebruik

In de WHI studie werd op basis van een 5,6 jaar durende follow-up van vrouwen in de leeftijd van 50 en 79 jaar, geschat dat er 8 extra gevallen van invasieve borstkanker zijn toe te schrijven aan het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (CEE+MPA) per 10.000 vrouwjaren.

Op basis van de studieresultaten wordt geschat dat:

- Per 1000 vrouwen in de placebo groep, er bij ongeveer 16 vrouwen invasieve borstkanker gediagnosticeerd zal worden over een periode van 5 jaar

- Per 1000 vrouwen die gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken het aantal extra gevallen als volgt zal zijn:
  - Tussen 0 en 9 extra gevallen (beste schatting 4) bij 5 jaar gebruik

Het aantal extra gevallen van borstkanker is onafhankelijk van de leeftijd waarop de HST wordt gestart (mits men de HST is gestart op een leeftijd tussen de 45-65 jaar) (zie rubriek 4.4).

#### 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 groep: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen  
ATC Code: G03C A04

Het werkzame bestanddeel van Synapause-E3 ovules is oestriol. Oestriol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestriol. In tegenstelling tot andere oestrogenen is oestriol kortwerkend. In de postmenopauze worden er door het lichaam geen oestrogenen meer aangemaakt. Dit kan tot atrofische veranderingen in het vaginale slijmvlies leiden. Als gevolg hiervan kunnen urogenitale klachten ontstaan, zoals atrofische vaginitis. Oestriol kan deze klachten verminderen.

#### 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 vaginale ovules, dient de gebruikster haar arts te raadplegen. Vaginale bloeding tijdens medicatie dient altijd onderzocht te worden, zie rubriek 4.4.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intravaginale toediening van oestriol waarborgt optimale beschikbaarheid op de plaats van werking. Oestriol wordt ook opgenomen in het bloed, wat blijkt uit de snelle toename van de plasmaspiegels van ongeconjugeerd oestriol. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 1 à 2 uur na toediening. Na vaginale toediening van 0,5 mg oestriol 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 oestriol, is  $C_{average}$  gedaald tot 40 pg/ml. Nagenoeg al het oestriol (90 procent) wordt gebonden aan albumine in het plasma; in tegenstelling tot andere oestrogenen wordt oestriol nauwelijks gebonden aan het sex-hormoon-bindende globuline (SHBG). Het metabolisme van oestriol bestaat voornamelijk uit conjugatie en deconjugatie tijdens de enterohepatische kringloop. Oestriol, dat een metabool eindproduct is, wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine in de geconjugeerde vorm. Een klein gedeelte (ongeveer 2 procent) wordt met de faeces uitgescheiden, voornamelijk als ongeconjugeerd oestriol. 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

Hard vet.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke strip ter bescherming tegen licht en vocht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Synapause-E3 ovules zijn verpakt in PVC-polyurethaan-PE strips. Elke strip bevat 5 ovules. De strips zijn verpakt in een kartonnen doosje.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, Oss

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

RVG 08978.

**9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE  
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

2 Augustus 1982

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

Laatste volledige herziening: 21 juni 2010