

## **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 rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Ovule.  
Witte ovule.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Hormoonsuppletie 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 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 (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden of aanwezigheid van iveneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van trombofiele aandoeningen (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of een antitrombine-deficiëntie, 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
- 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.
- Er zijn beperkte aanwijzingen betreffende de risico's die met HST in verband worden gebracht bij de behandeling van vroegtijdige menopauze. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen kan de balans tussen de voordelen en de risico's gunstiger zijn dan bij 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 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 geschikte imaging instrumenten bijvoorbeeld 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 patiënt 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

- Aanwezigheid van risicofactoren voor 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 Erythematoses
- 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 en carcinoom

- 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

- Over het algemeen duiden de aanwijzingen op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken en mogelijk ook een HST met alleen oestrogeen, die afhankelijk is van de duur van het HST-gebruik.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:

- Zowel een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI), als epidemiologische studies hebben consequent een verhoogd risico op borstkanker aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken dat na ongeveer 3 jaar naar voren komt (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie:

- De WHI studie vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observatieve studies hebben meestal een kleine verhoging van het risico op diagnose van borstkanker gerapporteerd dat substantieel lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties met oestrogenen-progestagenen (zie rubriek 4.8).

Het verhoogde risico treedt binnen een paar jaar van het gebruik op, maar 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.

- De beperkte gegevens die voorhanden zijn bevatten geen aanwijzingen dat met Synapause E3 ovules de kans op borstkanker is verhoogd.

#### Ovariumcarcinoom

- Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Lange-termijn (ten minste 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogeen-bevattende producten is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumkanker (zie rubriek 4.8). Sommige studies waaronder de Women's Health Initiative (WHI) studie, duiden op een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8). Het is onbekend of lange termijn gebruik van oestrogenen met een lage potentie (zoals oestriol) een ander risico met zich mee brengt dan andere producten met alleen oestrogeen.

#### 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 diepe veneuze 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/m<sup>2</sup>)
  - Zwangerschap / post partum periode
  - Systemische lupus erythematoses (SLE)
  - Kanker

Er is geen consensus inzake 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 voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen volgende op 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 trombofiele aandoening is geïdentificeerd die zich onderscheidt van 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 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 hebben ontvangen.

#### Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is enigszins verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten 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 vaatziekten 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 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).

#### 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 bij vrouwen met een afwijking, de plasma triglyceriden sterk stegen tijdens oestrogeensuppletie, en hebben geleid tot pancreatitis.
- 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 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 Vruchtbaarheid, 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 Spotting Te overvloedige productie van cervixslijm
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie

\* MedDRA version 9.1

Meestal verdwijnen deze bijwerkingen na de eerste behandelingsweken.

Andere bijwerkingen die geassocieerd worden met de oestrogeen monotherapie en de behandeling met de combinatie oestrogeen-progestageen:

- 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"
- Galblaasaandoeningen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie boven het 65<sup>e</sup> 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.
  - Voor gebruiksters van de oestrogeen monotherapie is het verhoogd risico substantieel lager dan voor gebruikers van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST.
  - De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
  - De resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, (WHI) en de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn hieronder gepresenteerd.

**Million Women study (MWS) – geschat extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik**

Leeftijdsgroep (jaar)	Extra gevallen per 1000 niet-HST gebruiksters over een periode van 5 jaar*	Risico ratio#	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
<b>Oestrogeen mono HST</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 - 3)
<b>Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5 - 7)

# Overall risico ratio. De risico ratio is niet constant maar zal toenemen bij een langere gebruiksduur.

\* Afgeleid van de baseline incidentie in ontwikkelde landen.

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

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
<b>CEE oestrogeen mono HST</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
<b>CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST≠</b>			
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.

- Ovariumcarcinoom  
Lange termijn gebruik van oestrogeen monotherapie en gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom. In de Million Woman Study resulteerde 5 jaar HST in 1 extra geval per 2500 gebruiksters.
- 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, diepe veneuze 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 worden hieronder gepresenteerd:

**WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik**

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
<b>Orale oestrogeen mono HST*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST</b>			
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 hemorrhagisch 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 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	Risico ratio en 95%CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

#### **4.9 Overdosering**

Indien grote hoeveelheden wordeningeslikt, 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 ongeconjugerd 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 ongeconjugerd 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, Postbus 20, 5340 BH, 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**

Volledige herziening 18-12-2011