

Bijlage III

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

N.B.:

Deze wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan daarna door de bevoegde instanties van de lidstaat, zo nodig in overleg met de rapporterende lidstaat, worden aangepast overeenkomstig de procedures vastgelegd in titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

A. Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 1 Naam van het geneesmiddel**

[De sterkte moet in deze rubriek worden uitgedrukt als microgram/g]

{(Fantasie)naam sterkte (in microgram/g)¹ farmaceutische vorm}

[...]

- **Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Behandeling van symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

De ervaring met de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

- **Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Voor de aanvangs- en onderhoudsbehandeling van postmenopauzale symptomen dient gedurende een zo kort mogelijke periode de laagste werkzame dosis te worden toegediend (zie ook rubriek 4.4).

Toedieningsweg:

crème voor vaginaal gebruik

[Fantasienaam] wordt ingebracht met een applicator.

De applicator moet na ieder gebruik worden gereinigd met warm water.

De behandeling kan op elke gewenste dag worden gestart.

[Fantasienaam] mag niet direct voorafgaand aan seksueel contact of als glijmiddel worden gebruikt, om mogelijke bijwerkingen bij de partner te voorkomen.

Het gebruik van [fantasienaam] samen met latexproducten (bijvoorbeeld een condoom of pessarium) kan de functionaliteit van deze producten verminderen waardoor ze minder betrouwbaar worden. Dit wordt veroorzaakt door de hulpstoffen in [fantasienaam] (overige bestanddelen, met name stearaten).

Aanvangsdosis: Er wordt één gevulde applicatordosis (= 2 gram crème) ingebracht vóór het slapengaan. De crème dient gedurende één week om de dag, d.w.z. met tussenpozen van 48 uur, te worden ingebracht.

Onderhoudsdosis gedurende maximaal 2-4 weken: Tweemaal per week wordt één gevulde applicatordosis (= 2 gram crème) ingebracht vóór het slapengaan.

[Fantasienaam] mag niet langer dan één behandelingsperiode van maximaal 4 weken worden gebruikt.

De veiligheid voor het endometrium bij langdurige en herhaalde behandeling is niet bekend. Aangezien tijdens de behandeling met [fantasienaam] systemische blootstelling plaatsvindt, wordt een behandeling van langer dan 4 weken niet aangeraden. Toevoeging van een progestageen is niet nodig

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

bij gebruik van [fantasienaam] gedurende 4 weken of minder. Als de klachten na 4 weken aanhouden, dient een andere behandeling te worden overwogen.

In geval van onverwachte bloeding moet de behandeling met [fantasienaam] worden onderbroken totdat de oorzaak van de bloeding is opgehelderd (zie rubriek 4.4 over de veiligheid voor het endometrium).

Een gemiste dosis moet zo snel mogelijk alsnog worden ingebracht zodra de patiënte eraan denkt. Een dubbele dosis moet worden vermeden.

De ervaring met de behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

Pediatrische patiënten

[Fantasienaam] mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

- **Rubriek 4.3 Contra-indicaties**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

[Fantasienaam] mag in de volgende gevallen niet worden gebruikt:

- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom
- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige maligne tumoren (bijvoorbeeld endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Verleden van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijvoorbeeld proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recente doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijvoorbeeld angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie.

- **Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag alleen met hormoonsubstitutie therapie (HST) worden gestart als de symptomen een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen dient ten minste jaarlijks, een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en risico's. De HST mag alleen worden voortgezet zolang de voordelen groter zijn dan de risico's.

[Fantasienaam] mag niet worden gebruikt bij patiënten die met systemische HST worden behandeld.

Tijdens de behandeling met [fantasiennaam] wordt een stijging van de oestradiolspiegels in het plasma tot boven de fysiologische waarden voor postmenopauzale vrouwen waargenomen.

Om veiligheidsredenen is daarom de maximale behandelingsduur beperkt tot 4 weken. Waakzaamheid is geboden in verband met mogelijke systemische effecten.

Medisch onderzoek/follow-up

Voor aanvang of hervatting van de hormoontherapie moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (waaronder gynaecologisch- en borstonderzoek) dient te worden verricht op geleide van de anamnese en de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik. Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling regelmatige controles te verrichten. De frequentie en de aard van de controles dienen te worden afgestemd op de individuele patiënte. Aan de patiënten moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden. Periodiek onderzoek van de borsten, waaronder beeldvormend onderzoek zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screeningspraktijk, rekening houdend met de medische behoefte van de betrokkene.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Patiënten die een van de volgende aandoeningen hebben of in het verleden hebben gehad en/of bij wie een van de volgende aandoeningen is verergerd tijdens de zwangerschap of een eerdere hormonale behandeling, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met oestrogenen, in het bijzonder in het geval van:

- leiomyoom (vlesboom) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, dat wil zeggen mammacarcinoom bij een eerstegraads familielid
- hypertensie
- leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- cholelithiase
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematodes
- een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose

Redenen om de behandeling direct te staken

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als er een contra-indicatie wordt gevonden en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk

- het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is de kans op endometriumhyperplasie en -carcinoom verhoogd wanneer zij gedurende langere perioden worden behandeld met alleen oestrogeen. De gemelde verhoging van het risico op endometriumkanker onder patiënten die een systemische behandeling met alleen oestrogeen ondergaan, varieert van 2 tot 12 keer het risico bij niet-gebruiksters, afhankelijk van zowel de behandelingsduur en als de dosis oestrogeen. Na beëindiging van de behandeling blijft het risico nog ten minste 10 jaar verhoogd.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST). De endometriële veiligheid van langdurige en herhaalde behandeling met [fantasiennaam] is niet onderzocht in klinische onderzoeken en is dus niet bekend. Aangezien tijdens de behandeling met [fantasiennaam] systemische blootstelling plaatsvindt, wordt aangeraden [fantasiennaam] niet langer te gebruiken dan één behandelingsperiode van 4 weken (zie rubriek 4.2).

Als er op enig moment tijdens de behandeling bloeding of spotting optreedt of als deze na de behandeling voortduurt, moet de oorzaak daarvan worden onderzocht om een maligniteit uit te sluiten, zo nodig door middel van een endometriumbiopsie.

Patiënten wordt geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als zich tijdens de behandeling met [fantasiennaam] bloeding of spotting voordoet.

Stimulatie door oestrogeen alleen kan leiden tot premaligne of maligne veranderingen in de resthaarden van endometriose. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van dit middel bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan wegens endometriose, vooral bij vrouwen met bekende resthaarden.

Mammacarcinoom

Bij vrouwen die gecombineerde HST met oestrogeen en progestageen gebruiken en mogelijk ook bij vrouwen die HST met alleen oestrogeen gebruiken, zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogde kans op mammacarcinoom, die afhankelijk is van de duur van het gebruik van HST.

Bij het WHI-onderzoek werd geen verhoogde kans op mammacarcinoom gevonden bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan en een HST-behandeling met alleen oestrogeen kregen. Uit observationeel onderzoek is gebleken dat er doorgaans sprake was van een geringe toename van de kans op mammacarcinoom, die aanzienlijk lager was dan de toename bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.

Het verhoogde risico wordt zichtbaar binnen een enkele jaren van gebruik, maar het risico neemt binnen een aantal (maximaal 5) jaar na het stopzetten van de behandeling weer af tot de beginwaarde.

HST, vooral de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, verhoogt de dichtheid van de mammografiebeelden. Dit kan een nadelig effect hebben op de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die HST met alleen oestrogeen of een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken, wat zich openbaart binnen 5 jaar van gebruik en metertijd afneemt na stopzetting van de therapie.

Een aantal andere onderzoeken, 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-embolie

HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is in het eerste jaar van de HST behandeling groter dan erna.

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE. HST kan dat risico nog verder verhogen. Bij deze patiënten is HST daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn bijvoorbeeld oestrogeengebruik, hogere leeftijd, grote chirurgische ingrepen, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Net als bij alle postoperatieve patiënten moeten na een operatie voorzorgsmaatregelen worden genomen om VTE te voorkomen. Als een electieve operatie wordt gevolgd door langdurige immobilisatie, wordt aangeraden om te stoppen met het gebruik van [fantasiernaam]. Aan vrouwen zonder voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na zorgvuldige voorlichting over de beperkingen ervan (niet alle trombofiele aandoeningen kunnen met screening worden opgespoord).

Als er een trombofiele aandoening wordt vastgesteld 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 al chronisch met anticoagulantia worden behandeld, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST-behandeling te worden gemaakt.

Als na het begin van de behandeling VTE optreedt, dient de toediening van het geneesmiddel te worden gestaakt. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zich symptomen voordoen die kunnen wijzen op trombo-embolie (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu).

Coronaire hartziekte (CHZ)

In gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden voor een beschermende werking van HST met oestrogeen/progestageen of met alleen oestrogeen tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande CHZ.

Uit gerandomiseerde, gecontroleerde gegevens blijkt geen verhoogde kans op CHZ bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een HST-behandeling met alleen oestrogeen kregen.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

HST met oestrogeen/progestageen en HST met alleen oestrogeen brengen een tot 1,5 keer zo hoog risico op een ischemisch cerebrovasculair accident met zich mee. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd die sinds de menopauze is verstreken. Maar omdat de kans op een cerebrovasculair accident bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, toenemen met de leeftijd.

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten daarom nauwlettend worden geobserveerd.

Vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij patiënten met deze aandoening heeft geleid tot een sterke stijging van plasmatriglyceriden, met pancreatitis tot gevolg.

Oestrogenen verhogen de hoeveelheid thyreoïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van totaal circulerend schildklierhormoon (gemeten met eiwitgebonden jodium (PBI)), T4 spiegels (gemeten met kolom- of radio-immunoassay) of T3 spiegels (gemeten met radio-immunoassay). De T3-resine opname neemt af, ten gevolge van de verhoogde TBG spiegels. De concentraties vrij T4 en vrij T3 blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten in het serum kunnen verhoogd zijn, namelijk corticosteroïdbindend globuline (CBG) en geslachtshormoon bindend globuline (SHBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van respectievelijk corticosteroiden en geslachtshormonen. De concentraties van vrij of biologisch actief hormoon veranderen niet. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensin-reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. In het WHI-onderzoek zijn enige aanwijzingen gevonden voor een verhoogde kans op mogelijke dementie bij vrouwen die na de leeftijd van 65 jaar beginnen met een behandeling van continue HST met een combinatie van oestrogeen en progestageen of met alleen oestrogeen.

Lokale bijwerkingen

De intravaginale applicator kan geringe lokale verwondingen veroorzaken, vooral bij vrouwen met ernstige vagina-atrofie.

Hulpstoffen benzylalcohol en cetylstearylalcohol

[Voor Montavit-producten moet in plaats van de bovenstaande zin de volgende zin worden gebruikt]

Hulpstoffen benzylalcohol, cetylstearylalcohol en propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat [hoeveelheid in mg] benzylalcohol per applicatordosis. Benzylalcohol kan lichte lokale irritatie veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat cetylstearylalcohol, een stof die lokale huidirritaties kan veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis).

[Voor Montavit-producten moet bovendien het volgende worden vermeld]

Dit geneesmiddel bevat [hoeveelheid in mg] propyleenglycol per applicatordosis.

- **Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet onderzocht.

Het metabolisme van oestrogenen kan echter worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij de metabolisering van geneesmiddelen, in het bijzonder cytochroom P450-enzymen. Dit zijn bijvoorbeeld anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en middelen tegen infecties (zoals rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Hoewel ritonavir en nelfinavir bekend staan als sterke inhibitors, hebben ze daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig worden gebruikt met steroïdhormonen. Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen stimuleren.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen leiden tot vermindering van het effect en veranderingen in het bloedingspatroon van de uterus.

Bij vaginale toediening wordt het first-pass-effect in de lever vermeden, waardoor vaginaal toegediende oestrogenen mogelijk minder door enzyminductoren worden beïnvloed dan orale hormonen.

- **Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Zwangerschap

[Fantasiennaam] is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een vrouw tijdens de behandeling met [fantasiennaam] zwanger wordt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Resultaten uit epidemiologisch onderzoek tot nu toe met betrekking tot onbedoelde blootstelling van de foetus aan oestrogenen wijzen niet op een teratogeen of foetotoxisch effect.

Borstvoeding

[Fantasiennaam] mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

[Fantasiennaam] heeft naar alle waarschijnlijkheid geen invloed op de alertheid of de coördinatie.

- **Rubriek 4.8 Bijwerkingen**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Ervaringen na het in de handel brengen

Voor [fantasiennaam] zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

<p>Systeem/orgaanklasse (MedDRA)</p>	<p>Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p>	<p>Zeer zelden ($< 1/10.000$),</p>
<p>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</p>	<p>Lichte lokale irritatie van voorbijgaande aard (pruritus, branderig gevoel). Lichte afscheiding</p>	<p>Overgevoelighedsreacties van de huid (allergisch contacteczeem)</p>

Bij orale en/of transdermale oestrogeentherapie kunnen zich de volgende bijwerkingen voordoen (klasse-effecten):

Systeem/orgaanklasse	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Soms $> 1/1.000$, $< 1/100$ ($> 0,1\%$, $< 1\%$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis, inclusief vaginale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Depressie	Libidoveranderingen en stemmingsstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, migraine, angst
Oogaandoeningen		Intolerantie voor contactlenzen
Bloedvataandoeningen		Veneuze trombose, longembolie
Maag-darmstelselaandoeningen		Misselijkheid, opgeblazen gevoel, buikpijn
Lever- en galaandoeningen		Aandoeningen van de galblaas
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Chloasma/melasma, hirsutisme, pruritus, rash
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Artralgie, beenkramp	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Abnormale vaginale bloedingen (doorbraakbloeding, spotting), borstpijn, gevoelige borsten, borstvergroting, borstafscheiding, leukorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem

Onderzoeken	Gewichtsveranderingen (toename of afname), verhoogde triglyceriden	
-------------	--	--

Overige risico's

In verband met gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie zijn andere bijwerkingen gemeld.

- Huid- en onderhuidaandoeningen: erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie boven de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4)
- Aandoeningen van de galblaas

Risico op mammacarcinoom

- Bij vrouwen die meer dan 5 jaar lang gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie hebben gebruikt, wordt een tot tweemaal zo hoog risico op mammacarcinoom gemeld.
- De verhoging van het risico bij patiënten die een HST-behandeling met alleen oestrogeen ondergaan, is aanzienlijk minder sterk dan die bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.
- De grootte van het risico is afhankelijk van de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en het grootste epidemiologische onderzoek (MWS) worden hieronder weergegeven.

Million Women Study - Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar*	Risicoratio [#]	Extra gevallen per 1000 met HST behandelde patiënten over 5 jaar (95%-BI)
HST met alleen oestrogeen			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Combinatie oestrogeen-progestageen			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Afgeleid van de baseline-incidentie in ontwikkelde landen.			
# Totale risicoratio. De risicoratio is niet constant, maar neemt toe met de duur van het gebruik N.B.: omdat de achtergrondincidentie van borstkanker verschilt per EU-land, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom proportioneel anders zijn.			

Amerikaans WHI-onderzoek - Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

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

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95%-BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over 5 jaar (95%-BI)
* WHI-onderzoek bij vrouwen zonder uterus: er werd geen toename van het risico op borstkanker geconstateerd. # Wanneer de analyse werd beperkt tot vrouwen die vóór het onderzoek geen HST-behandeling hadden ondergaan, was er de eerste 5 jaar van de behandeling geen verhoogd risico aantoonbaar: na 5 jaar was het risico hoger dan bij vrouwen die geen HST-behandeling hadden ondergaan.			

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op elke 1000 vrouwen met een uterus die geen HST hebben gebruikt. Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogeen en de dosis oestrogeen, varieerde de toename van het risico op endometriumkanker bij epidemiologische onderzoeken van 5 tot 55 extra gevallen op elke 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar.

Ovariumcarcinoom

HST met alleen oestrogeen of met gecombineerd oestrogeen/progestageen wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische onderzoeken liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken ten opzichte van vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95%-BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die gedurende 5 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, wordt in een periode van 5 jaar bij ongeveer 2 op de 2000 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer zo hoog relatief risico op het optreden van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. In het eerste jaar dat HST wordt gebruikt is de kans op VTE groter (zie rubriek 4.4). De resultaten van het WHI-onderzoek worden hieronder weergegeven:

WHI-onderzoek - Extra risico op VTE over 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95%-BI	Extra gevallen per 1000 patiënten
Oraal oestrogeen alleen*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Combinatie oestrogeen-progestageen oraal			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
*Onderzoek bij vrouwen zonder uterus			

Risico op coronaire hartziekte (CHZ)

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van 60 jaar en ouder die een HST met oestrogeen en progestageen gebruiken (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemische cerebrovasculair accident

Het gebruik van alleen oestrogeen en de gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie wordt geassocieerd met een tot 1,5 keer zo hoog relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragische cerebrovasculair accident neemt niet toe bij het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar omdat het risico bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST-behandeling ondergaan, toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI-onderzoeken gecombineerd – Extra risico op een ischemische cerebrovasculair accident* over 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar gebruik	Risicoratio en 95%-BI	Extra gevallen per 1000 patiënten over 5 jaar
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 –5)

**Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.*

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*

*[*Voor het gedrukte materiaal wordt u verwezen naar het richtsnoer van het geannoteerde QRD-sjabloon.]*

- **Rubriek 4.9 Overdosering**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek.]

Na onbedoelde of opzettelijke toediening van grote hoeveelheden [fantasiennaam] kunnen bijwerkingen optreden zoals gastro-intestinale klachten, nausea, enz. De behandeling is symptomatisch.

- **Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

[...]

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek.]

De werkzame stof, synthetisch 17 β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol.

Vaginaal toegediend oestrogeen verlicht de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie in postmenopauzale vrouwen.

Tijdens de eerste 4 weken van de behandeling trad een verlichting van de vaginale symptomen op.

- **Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek.]

Vaginaal toegediend estradiol wordt geabsorbeerd uit het vagina-epitheel en komt in de bloedbaan terecht in concentraties die boven de postmenopauzale waarden liggen.

De volgende waarden werden vastgesteld na toediening van een enkele dosis van 2 g [fantasiennaam], overeenkomend met 200 mcg E2: $AUC_{0-36} = 1285,2 \text{ pg/ml*uur}$ en $C_{\text{max}} = 103,5 \text{ pg/ml}$. De geometrisch gemiddelde halfwaardetijd van E2 was 5,05 uur, met grote interindividuele verschillen.

In een vier weken durend multiple-dose-onderzoek bedroegen de gemiddelde baseline-serumconcentratie en de dalconcentratie van estradiol (zoals ongeveer 36 uur na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel geschat) respectievelijk 6,4 pg/ml en 15,1 pg/ml. In dit onderzoek werden geen C_{max} -concentraties gemeten. Estradiol wordt in de lever en het darmkanaal snel gemetaboliseerd tot estron en daarna tot estriol. De omzetting van estradiol in estriol is onomkeerbaar. Meer dan 95% van het estriol wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van glucuroniden.

- **Rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek.]

17 β -Estradiol is een bekende stof. Uit niet-klinisch onderzoek kwamen naast de gegevens die reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn vermeld, geen andere relevante gegevens met betrekking tot de klinische veiligheid naar voren.

B. Etikettering

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE (PRIMAIRE) BINNENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{(Fantasie)naam sterkte (in microgram/g) farmaceutische vorm}

{Werkzame stof(fen)}

[...]

Gegevens die op de buitenverpakking moeten worden vermeld

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

[Voeg onderstaande tekst toe in een kader in deze rubriek.]

Maximaal 4 weken gebruiken

[...]

Tekst die op de (primaire) binnenverpakking moet worden vermeld

5. OVERIGE

[Voeg onderstaande tekst toe in een kader in deze rubriek.]

Maximaal 4 weken gebruiken

C. Bijsluiter

- **Deel 1: Wat is [fantasiennaam] en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek.]

[Fantasiennaam] behoort tot een groep geneesmiddelen die lokale hormoonsubstitutie therapie (HST) worden genoemd.

Het wordt gebruikt voor verlichting van menopauzale klachten in de vagina, zoals droogheid en irritatie. In medische termen heet dit 'vaginale atrofie'. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een daling van de oestrogeenconcentratie in uw lichaam. Dit is een natuurlijk proces na de menopauze.

[Fantasiennaam] vervangt het oestrogeen dat normaalgesproken door de eierstokken wordt aangemaakt. Het wordt ingebracht in uw vagina, zodat het hormoon vrijkomt op de plaats waar het nodig is. Dit kan verlichting geven van ongemak in de vagina.

- **Rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Tijdens de behandeling met [fantasiennaam] stijgen de estradiolspiegels in het plasma tot boven de normale waarden voor vrouwen na de menopauze. Om veiligheidsredenen mag u daarom [fantasiennaam] niet langer dan 4 weken gebruiken.

Gebruik [fantasiennaam] niet wanneer u andere middelen voor HST gebruikt, zoals oestrogeentabletten, -pleisters of -gel voor de behandeling van opvliegers of het voorkomen van osteoporose (broze botten).

Medische voorgeschiedenis en periodieke controles

Het gebruik van HST brengt risico's met zich mee waar rekening mee moet worden voordat u besluit om te beginnen met [fantasiennaam] of om ermee door te gaan.

Voordat u begint met HST, zal uw arts u vragen naar uw eigen medische voorgeschiedenis en die van uw familie. Uw arts kan besluiten om een lichamelijk onderzoek te verrichten. Dit kan ook een onderzoek van uw borsten en/of een inwendig onderzoek inhouden.

Uw arts zal u een periodiek borstonderzoek aanraden.

- **Gebruik dit geneesmiddel niet als**

een van de volgende situaties op u van toepassing is. Als u twijfels heeft over een van de volgende punten, neem dan contact op met uw arts voordat u [fantasiennaam] gebruikt.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft borstkanker of heeft dit ooit gehad, of er wordt vermoed dat u borstkanker heeft.
- U heeft een vorm van kanker die gevoelig is voor oestrogenen, zoals kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium), of heeft dit ooit gehad, of er wordt vermoed dat u dit heeft.

- U heeft last van vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Het baarmoederslijmvlies is erg verdikt (endometriumhyperplasie) en dit wordt nog niet behandeld.
- U heeft een bloedstolsel in een ader (trombose) of heeft dat ooit gehad, bijvoorbeeld in de benen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie).
- U lijdt aan een afwijking van de bloedstolling (bijvoorbeeld een tekort aan proteïne C, proteïne S of antitrombine).
- U heeft een ziekte die is veroorzaakt door een bloedstolsel in een van de slagaders, zoals een hartaanval, beroerte of angina pectoris, of heeft dit recent gehad.
- U heeft een leverziekte of heeft die ooit gehad en uw leverfuncties zijn nog niet genormaliseerd.
- U heeft een zeldzame erfelijke bloedziekte die porfyrie wordt genoemd.

Als een van de bovengenoemde aandoeningen voor het eerst optreedt wanneer u [fantasiennaam] gebruikt, stop dan onmiddellijk met het gebruik van het middel en neem contact op met uw arts.

- o **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Vertel het uw arts als u een van de volgende problemen heeft of ooit heeft gehad, voordat u met de behandeling begint, want het kan zijn dat deze problemen terugkeren of erger worden tijdens de behandeling met [fantasiennaam]. In dat geval zal uw arts u vragen om vaker terug te komen voor controle in verband met:

- vleesbomen in uw baarmoeder;
- een afwijking waarbij het baarmoederslijmvlies zich ook op plaatsen buiten de baarmoeder bevindt (endometriose) of een voorgeschiedenis van overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie);
- een verhoogde kans op het ontstaan van bloedstolsels (zie 'Bloedstolsels in een ader (trombose)');
- verhoogde kans op een oestrogeengevoelige kanker (bijvoorbeeld als uw moeder, zuster of grootmoeder borstkanker heeft of heeft gehad);
- een verhoogde bloeddruk;
- een leveraandoening, zoals een goedaardige levertumor;
- suikerziekte (diabetes);
- galstenen;
- migraine of ernstige hoofdpijn;
- een aandoening van het afweersysteem waarbij een groot aantal organen in het lichaam betrokken is (systemische lupus erythematoses, SLE);
- epilepsie;
- astma;
- een aandoening van het trommelvlies en het gehoor (otosclerose);
- een verhoogd vetgehalte in uw bloed (triglyceriden);

- vasthouden van vocht als gevolg van problemen met hart of nieren.
 - o **Stop met het gebruik van [fantasienaam] en raadpleeg onmiddellijk een arts**

als u tijdens het gebruik van HST een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- een van de aandoeningen die worden vermeld onder de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?';
- gele verkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht). Dit kunnen symptomen zijn van een leveraandoening;
- een sterke verhoging van uw bloeddruk (symptomen zijn bijvoorbeeld hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid);
- migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt;
- als u zwanger raakt;
- u merkt symptomen op van een bloedstolsel, zoals:
 - pijnlijke zwelling en roodheid van de benen;
 - plotselinge pijn op de borst;
 - kortademigheid;

Zie voor meer informatie 'Bloedstolsels in een ader (trombose)'.

HST en kanker

Overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)

Gebruik van HST met alleen oestrogeen verhoogt het risico op het ontstaan van overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker).

Toevoeging van een progestageen is niet nodig bij het gebruik van [fantasienaam] gedurende maximaal 4 weken. Wanneer u echter [fantasienaam] voor een langere periode gebruikt dan aanbevolen, dan is het risico op overmatige groei van het baarmoederslijmvlies onbekend.

Raadpleeg uw arts als u last krijgt van bloedingen of bloeddruppels (spotting) of als deze bloedingen voortduren wanneer u bent gestopt met het gebruik van [fantasienaam]. Het kan een teken zijn dat uw endometrium verdikt is.

Borstkanker

Uit onderzoek blijkt dat gecombineerde oestrogeen-progestageen HST en mogelijk ook HST met alleen oestrogeen de kans op borstkanker verhoogt. Dit extra risico is afhankelijk van de duur van de behandeling. Het extra risico wordt binnen enkele jaren duidelijk. Binnen enkele jaren (maximaal 5) na het stoppen van de behandeling is het risico echter weer genormaliseerd.

Bij vrouwen van wie de baarmoeder verwijderd is en die gedurende 5 jaar HST met alleen oestrogeen gebruiken, is er weinig tot geen verhoging van het borstkankerrisico geconstateerd.

Ter vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 79 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er gemiddeld 9 tot 17 per 1000 in een periode van 5 jaar borstkanker. Van de vrouwen van 50 tot 79 jaar die meer dan 5 jaar lang

HST met oestrogeen en progestageen gebruiken, krijgen er 13 tot 23 per 1000 borstkanker (dat is 4 tot 6 extra gevallen).

Controleer regelmatig uw borsten. Raadpleeg uw arts als u een van de volgende veranderingen opmerkt:

- vorming van kuiltjes in de huid
- veranderingen in de tepel
- knobbels die u kunt zien of voelen

Daarnaast wordt u geadviseerd om mee te doen met bevolkingsonderzoeken met mammografie als u hiervoor wordt uitgenodigd. Bij een mammografie is het belangrijk dat u de verpleegkundige/zorgverlener die de mammografie maakt, vertelt dat u HST gebruikt, aangezien deze medicatie de dichtheid van het weefsel in uw borsten kan verhogen, wat van invloed kan zijn op de uitkomst van het mammogram. Bij een verhoogde dichtheid van het borstweefsel worden met de mammografie mogelijk niet alle knobbeltjes opgemerkt.

Eierstokkanker (ovariumkanker)

Eierstokkanker is zeldzaam – veel zeldzamer dan borstkanker. Het gebruik van HST met alleen oestrogeen of een combinatie van oestrogeen en progestageen is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op eierstokkanker.

Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Zo krijgen ongeveer 2 op de 2000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken in een periode van 5 jaar de diagnose eierstokkanker. Van de vrouwen die gedurende 5 jaar HST hebben gebruikt, krijgen er ongeveer 3 per 2000 eierstokkanker (dat is ongeveer 1 extra geval).

Effect van HST op hart en bloedvaten

Bloedstolsels in een ader (trombose)

Het risico op bloedstolsels in de aderen is ongeveer 1,3 tot 3 keer zo hoog bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken, vooral tijdens het eerste jaar van de behandeling.

Bloedstolsels kunnen ernstige gevolgen hebben. Als er één in de longen komt, kan dat leiden tot pijn op de borst, kortademigheid, bewusteloosheid en zelfs overlijden.

De kans op bloedstolsels in uw aderen is groter als u ouder wordt en als een van de volgende situaties op u van toepassing is. Neem in dat geval contact op met uw arts:

- u mag of kunt langere tijd niet lopen als gevolg van een grote operatie, verwonding of ziekte (zie ook rubriek 3 'Moet u geopereerd worden?');
- u heeft ernstig overgewicht (BMI >30 kg/m²);
- u heeft problemen met de bloedstolling, waarvoor u langdurig moet worden behandeld met een geneesmiddel dat het ontstaan van bloedstolsels voorkomt;
- een direct familielid heeft ooit een bloedstolsel in het been, de long of een ander orgaan gehad;
- u heeft systemische lupus erythematoses (SLE);
- u heeft kanker.

Voor symptomen van een bloedstolsel, zie 'Stop met het gebruik van [fantasiernaam] en raadpleeg onmiddellijk een arts'.

Ter vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die geen HST gebruiken, zullen er naar verwachting over een periode van 5 jaar gemiddeld 4 tot 7 per 1000 een bloedstolsel in een ader krijgen.

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die gedurende meer dan 5 jaar HST met oestrogeen en progestageen gebruiken, krijgen er 9 tot 12 per 1000 een bloedstolsel (d.w.z. 5 extra gevallen).

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar van wie de baarmoeder verwijderd is en die meer dan 5 jaar een HST met alleen oestrogeen gebruiken, krijgen er 5 tot 8 per 1000 een bloedstolsel (dat is 1 extra geval).

Hartaandoening (hartaanval)

Er zijn geen aanwijzingen dat HST een hartaanval helpt voorkomen.

Bij vrouwen ouder dan 60 jaar die HST met oestrogeen en progestageen gebruiken, is de kans op een hartaandoening iets hoger dan bij niet-gebruiksters.

Vrouwen bij wie de baarmoeder verwijderd is en die een HST met alleen oestrogeen gebruiken, hebben geen verhoogde kans op een hartaandoening.

Beroerte

Het risico op een beroerte is bij vrouwen die HST gebruiken ongeveer 1,5 keer zo hoog als bij vrouwen die geen HST gebruiken. Het aantal extra gevallen van beroerte als gevolg van HST neemt toe met de leeftijd.

Ter vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die geen HST gebruiken, zullen er naar verwachting over een periode van 5 jaar gemiddeld 8 per 1000 een beroerte krijgen. Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die HST gebruiken, krijgen er over een periode van 5 jaar 11 per 1000 een beroerte (dat is 3 extra gevallen per 1000).

Andere aandoeningen

HST kan geheugenverlies niet voorkomen. Er zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogde kans op geheugenverlies bij vrouwen die na de leeftijd van 65 jaar beginnen met HST. Vraag advies aan uw arts.

Lokale bijwerkingen

De intravaginale applicator (te gebruiken in de vagina) kan geringe lokale verwondingen veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

[Fantasiennaam] mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

- **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Wisselwerkingen met andere geneesmiddelen zijn niet onderzocht.

Gebruikt u naast [fantasiennaam] nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw

arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft en voor kruiden- of natuurgeneesmiddelen.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van [fantasienaam] verstoren. Dit kan leiden tot onregelmatige bloeding. Dit geldt voor de volgende geneesmiddelen:

- geneesmiddelen tegen epilepsie (bijvoorbeeld barbituraten, fenytoïne en carbamazepine)
- geneesmiddelen tegen tuberculose (bijvoorbeeld rifampicine en rifabutine)
- geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie (bijvoorbeeld nevirapine, efavirenz, nelfinavir en ritonavir)
- kruidengeneesmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten

Laboratoriumtests

Als er een bloedonderzoek bij u moet worden uitgevoerd, vertel uw arts of het laboratoriumpersoneel dan dat u [fantasienaam] gebruikt, aangezien dit geneesmiddel van invloed kan zijn op sommige laboratoriumuitslagen.

- **Zwangerschap en borstvoeding**

[Fantasienaam] is alleen bedoeld voor gebruik door vrouwen na de overgang. Als u zwanger wordt, stop dan met het gebruik van [fantasienaam] en neem contact op met uw arts. [Fantasienaam] mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

- **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Geen bekende effecten.

[Fantasienaam] bevat benzylalcohol en cetostearylalcohol

[voor Montavit-producten moet in plaats hiervan de volgende zin worden gebruikt]

[Fantasienaam] bevat benzylalcohol, cetylalcohol en propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat [hoeveelheid in mg] benzylalcohol per applicatordosis. Benzylalcohol kan lichte lokale irritatie veroorzaken.

Cetostearylalcohol kan lokale huidirritaties veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis).

[voor Montavit-producten moet de volgende zin worden toegevoegd]

Dit geneesmiddel bevat [hoeveelheid in mg] propyleenglycol per applicatordosis. Propyleenglycol in dit geneesmiddel kan dezelfde effecten hebben als alcohol drinken en de kans op bijwerkingen vergroten. Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

- **Rubriek 3: Hoe gebruikt u dit middel?**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts streeft ernaar de laagst mogelijke dosis voor te schrijven om uw klachten in een zo kort mogelijk tijdsbestek te behandelen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat deze dosis te sterk of niet sterk genoeg is.

- U kunt starten met het gebruik van [fantasienaam] op de dag die u het beste uitkomt.
- [Fantasienaam] is een crème voor vaginaal gebruik.
- [Fantasienaam] wordt in de vagina ingebracht met een applicator.
- Reinig de applicator na ieder gebruik met warm water.
- Als de applicator beschadigd is, gebruik hem dan niet meer en licht de fabrikant in.
- Gebruik [fantasienaam] niet direct voorafgaand aan seksueel contact of als glijmiddel, om mogelijke bijwerkingen bij uw partner te voorkomen.
- Wees extra voorzichtig als u [fantasienaam] samen met latexproducten gebruikt (bijvoorbeeld een condoom of pessarium), omdat het hulpstoffen (met name stearaten) bevat die de functionaliteit van deze producten kunnen verminderen, waardoor ze minder betrouwbaar worden.
- Als de huid van uw vagina erg kwetsbaar is, wees dan voorzichtig met het inbrengen van de applicator in de vagina.

Hoeveel moet u gebruiken?

- Eerste week van de behandeling:
Breng de inhoud van één gevulde applicator (= 2 g crème) om de andere dag (met tussenpozen van 2 dagen) in vóór het slapengaan.
- Tweede tot vierde week van de behandeling:
Breng de inhoud van één gevulde applicator (= 2 g crème) tweemaal per week (met tussenpozen van 3 of 4 dagen) in vóór het slapengaan.

Gebruik [fantasienaam] niet langer dan 4 weken. Maak de resterende crème niet op als de kuur afgelopen is.

[Aan deze rubriek wordt de gebruiksaanwijzing voor toediening van de crème met de applicator toegevoegd] Dit gedeelte van rubriek 3 is niet veranderd tijdens deze procedure]

[...]

[Voeg de volgende tekst toe na de paragraaf "Reinig de applicator na gebruik"]

Hoe lang moet u doorgaan met het gebruik van [fantasienaam]?

[Fantasienaam] mag niet langer dan 4 weken worden gebruikt.

Het is niet bekend of langdurige of herhaalde behandeling kan leiden tot overmatige verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en baarmoederkanker (endometriumkanker). Daarom wordt een behandeling van langer dan 4 weken niet aangeraden. Als de klachten van vaginale atrofie na 4 weken aanhouden, dient een andere behandeling te worden overwogen. Neem in dat geval contact op met uw arts.

Raadpleeg uw arts indien u last krijgt van bloedingen of bloeddruppels (spotting) of als deze bloedingen voortduren wanneer u bent gestopt met het gebruik van [fantasienaam]. Het kan een teken zijn dat uw endometrium verdikt is.

- **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u één keer te veel [fantasienaam] heeft gebruikt, kunt u last krijgen van bijwerkingen als misselijkheid. Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Gebruik geen dubbele dosis [fantasienaam] om een vergeten dosis in te halen. Ga op de normale manier door met uw behandeling.

- **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw arts zal u uitleggen wat de gevolgen zijn van stoppen en wanneer u moet stoppen. Hij/zij zal ook de andere behandelmogelijkheden met u bespreken.

- **Moet u geopereerd worden?**

Als u een operatie moet ondergaan, vertel de chirurg dan dat u [fantasienaam] gebruikt. Het kan zijn dat u moet stoppen met het gebruik van [fantasienaam] (zie rubriek 2, Bloedstolsels in een ader).

- **Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen**

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst uit deze rubriek]

De volgende aandoeningen zijn vaker gemeld bij vrouwen die HST-geneesmiddelen gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken:

- borstkanker
- abnormale groei of kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie en -carcinoom)
- eierstokkanker
- bloedstolsels in de aderen van de benen of longen (veneuze trombo-embolie)
- hartaandoening
- beroerte

- mogelijk geheugenverlies wanneer de HST boven de leeftijd van 65 jaar wordt gestart

Zie rubriek 2 voor meer informatie over deze bijwerkingen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen worden naar frequentie ingedeeld in de volgende categorieën:

Zeer vaak:	bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
Soms:	bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
Zelden:	bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers
Zeer zelden:	bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Onbekend:	frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Soms: tijdelijke, lichte, lokale irritatie (zoals jeuk, branderig gevoel) en lichte vaginale afscheiding.

Zeer zelden: allergische reacties.

[De volgende zin moet worden gewijzigd]

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij andere HST-geneesmiddelen:

- aandoeningen van de galblaas
- verschillende huidaandoeningen:
- pigmentvlekken, vooral in het gezicht of de hals, ook wel bekend als 'zwangerschapsvlekken' (chloasma)
- pijnlijke, roodachtige knobbeltjes in de huid (erythema nodosum)
- huiduitslag met rode, cirkelvormige vlekken of zweren (erythema multiforme)

Vaak

Depressie, haaruitval, gewrichtspijn, kramp in de benen, abnormale vaginale bloedingen, pijnlijke borsten, gevoelige borsten, vergrote borsten, afscheiding uit de borsten, toe- of afname van het gewicht, verhoging van het vetgehalte in het bloed (triglyceriden)

Soms

Vaginitis met infectie van de geslachtsorganen door een schimmel, libidoveranderingen, stemmingswisselingen, duizeligheid, hoofdpijn, migraine, angst, intolerantie voor contactlenzen, bloedstolsels in een ader (trombose), misselijkheid, opgeblazen gevoel, buikpijn, hirsutisme (overmatige beharing), jeuk (pruritus), huiduitslag, oedeem

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw <arts> <,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige>. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

[*Voor het gedrukte materiaal wordt u verwezen naar het richtsnoer van het geannoteerde QRD-sjabloon.]

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.