

BIJLAGE III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Opmerking:

De wijzigingen in de relevante 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 referentielidstaat, worden aangepast overeenkomstig de procedure vastgelegd in hoofdstuk 4, titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Deel A. - geneesmiddelen voor lokaal gebruik die 0,01 % w / w estradiol bevatten (zoals geformuleerd in Bijlage I)

[De huidige productinformatie wordt gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, waar nodig) conform de overeengekomen bewoording die hieronder wordt weergegeven]

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

[Verwijder de huidige bewoording van de indicatie en vervang deze door de onderstaande tekst]

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

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

[Voeg onderstaande tekst in ter vervanging van de huidige tekst van deze rubriek]

Voor aanvangs- en onderhoudsbehandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagst werkzame dosis over de kortst mogelijke tijd (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Toedieningsweg: crème voor vaginaal gebruik

[Fantasienaam] wordt ingebracht met een applicator.

Eén gevulde applicatordosis (= 2 gram crème) wordt ingebracht voor het slapengaan. In de eerste week van de behandeling dient [fantasienaam] om de dag, dat wil zeggen met intervallen van 48 uur, te worden ingebracht en daarna tweemaal per week (onderhoudsdosis). De applicator moet na ieder gebruik met warm water worden gereinigd.

De behandeling kan op elke gewenste dag beginnen.

De maximale behandelduur is 4 weken.

De veiligheid voor het endometrium bij langdurige en herhaalde behandeling is niet bekend. Aangezien tijdens behandeling met [fantasienaam] systemische blootstelling plaatsvindt, wordt een behandeling van langer dan 4 weken niet aangeraden. Als de klachten na 4 weken nog aanhouden, dient een andere behandeling te worden overwogen.

In geval van onverwachte bloedingen moet de behandeling met [fantasiennaam] 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. Een dubbele dosis moet worden vermeden.

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

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

[Voeg onderstaande tekst in ter vervanging van de huidige tekst van deze rubriek]

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

- aanwezigheid of verdenking van borstkanker; voorgeschiedenis van borstkanker
- aanwezigheid of verdenking van andere oestrogeengevoelige maligne tumoren (bv. endometriumkanker)
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis daarvan (diepe veneuze trombose, longembolie)
- bekende trombofiele stoornissen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- acute leveraandoening of een leveraandoening in de anamnese, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- porfyrie.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Verwijder alle huidige tekst in deze rubriek en vervang deze door onderstaande tekst]

Voor de behandeling van postmenopauzale klachten mag alleen hormoonsuppletie therapie (HST) worden gebruikt als de klachten een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. In alle gevallen dient ten minste jaarlijks een zorgvuldige afweging plaats te vinden van de voordelen en risico's en de HST mag alleen worden voortgezet als de voordelen groter zijn dan de risico's.

[Fantasienaam] mag niet worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met systemische hormoonsuppletie therapie (HST).

Tijdens de behandeling met [fantasienaam] treedt na elke toediening een voorbijgaande stijging op van de oestradiolspiegels in het plasma tot boven de fysiologische waarden voor postmenopauzale vrouwen. Om veiligheidsredenen is daarom de maximale behandelduur beperkt tot 4 weken. Waakzaamheid is geboden in verband met mogelijke systemische effecten.

Medisch onderzoek/follow-up

Voor de aanvang of bij herintroductie van hormoontherapie moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient te worden verricht op geleide van de anamnese en de contra-indicaties en waarschuwingen bij gebruik. Tijdens de behandeling wordt regelmatige controle aanbevolen. De frequentie en de aard van de controles worden aan iedere vrouw individueel aangepast. Vrouwen moeten advies krijgen welke veranderingen in hun borsten zij moeten melden aan hun arts of verpleegkundige. Onderzoek van de borsten, inclusief beeldvormend onderzoek zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screeningspraktijk, rekening houdend met de medische noodzaak voor de individuele vrouw.

Uit het farmacokinetisch profiel van [fantasienaam] blijkt dat er tijdens de behandeling systemische resorptie van estradiol optreedt, tot concentraties die tijdelijk boven de postmenopauzale waarden liggen (zie rubriek 5.2). Omdat [fantasienaam] echter een middel voor hormoonsubstitutie is, moet met de volgende overwegingen rekening gehouden worden:

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Patiënten die een van de volgende aandoeningen hebben, in het verleden gehad hebben en/of bij wie de aandoening verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkomen of verergeren tijdens de behandeling met oestrogenen; dit geldt in het bijzonder voor:

- leiomyoom (vleesboom) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, dat wil zeggen borstkanker bij een eerstegraads familielid
- hypertensie
- leveraandoeningen (bijvoorbeeld adenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- galstenen
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematoses

- voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose.

Tijdens de behandeling met [fantasienaam] treedt na elke toediening een voorbijgaande stijging op van de estradiolspiegels in het plasma tot boven de fysiologische waarden voor postmenopauzale vrouwen. Om veiligheidsredenen is de maximale behandelduur daarom beperkt tot 4 weken. Waakzaamheid is geboden in verband met mogelijke systemische effecten.

[Fantasienaam] mag niet worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met systemische hormoonsuppletie therapie (HST).

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
- nieuw optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap.

Hyperplasie en carcinoom van het endometrium

Vrouwen met een intacte uterus die abnormaal bloedverlies hebben van onbekende oorzaak of vrouwen met een intacte uterus die eerder behandeld zijn met oestrogenen alleen, moeten voor het begin van de behandeling met [fantasienaam] zorgvuldig onderzocht worden om overstimulatie/maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

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

De veiligheid voor het endometrium bij langdurig (meer dan een jaar) of herhaald gebruik van lokaal vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Voordat een behandeling van 4 weken met [fantasienaam] wordt herhaald, dient men de therapie te beoordelen, met speciale aandacht voor eventuele symptomen van endometriumhyperplasie of -carcinoom.

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

Vrouwen wordt geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als er tijdens de behandeling met [fantasienaam] bloeding of spotting optreedt.

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.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

Borstkanker

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

Bij het WHI-onderzoek werd geen verhoogde kans op borstkanker gevonden bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan en die HST kregen met oestrogeen alleen. Uit observationeel onderzoek bleek doorgaans een kleine toename van de kans op borstkanker, die aanzienlijk lager was dan de toename bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.

De verhoging van het risico wordt meetbaar binnen een paar jaar gebruik, maar het risico daalt binnen een aantal (maximaal vijf) jaar na het stoppen van de behandeling weer naar de baselinewaarde.

Een verband tussen het risico op borstkanker en lokale vaginale oestrogeentherapie is niet duidelijk.

HST, vooral bij combinatie van oestrogeen en progestageen, verhoogt de dichtheid van de mammografiebeelden en dit kan een ongunstig effect hebben op de radiologische detectie van borstkanker.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Langdurig gebruik (ten minste 5-10 jaar) van HST met oestrogeen alleen wordt in verband gebracht met een licht verhoogde kans op ovariumkanker. Een aantal onderzoeken, waaronder het WHI-onderzoek, suggereert dat het langdurig gebruik van combinatie-HST een gelijk of iets kleiner risico met zich meebrengt (zie rubriek 4.8).

Een verband tussen ovariumkanker en lokale vaginale oestrogeentherapie is niet duidelijk.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

Veneuze trombo-embolie

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

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

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn bijvoorbeeld oestrogeengebruik, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, obesitas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), zwangerschap/postpartumperiode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Een verband tussen veneuze trombo-embolie en lokale vaginale oestrogeentherapie is niet duidelijk.

Net als bij alle postoperatieve patiënten moeten na een operatie profylactische maatregelen overwogen worden om VTE te voorkomen. Als een electieve operatie wordt gevolgd door langdurige immobilisatie, wordt aangeraden om 4 tot 6 weken voor de operatie de HST tijdelijk te stoppen. De behandeling mag niet hervat worden voordat de vrouw volledig gemobiliseerd is.

Aan vrouwen zonder eigen voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met trombose op jonge leeftijd in de voorgeschiedenis, kan screening worden aangeboden na zorgvuldige voorlichting over de beperkingen ervan (slechts een deel van trombofiele aandoeningen kan met screening opgespoord worden).

Als er een trombofiele aandoening is 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 behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

Als er na het begin van de behandeling VTE optreedt, dient de toediening van het middel gestaakt te worden. De patiënten krijgen de instructie om direct contact op te nemen met hun arts als er symptomen optreden die kunnen wijzen op trombo-embolie (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

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 hadden ondergaan en die HST kregen met oestrogeen alleen.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

Ischemisch cerebrovasculair accident

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

Het verband tussen ischemisch CVA en lokale vaginale oestrogeentherapie in lage dosering is niet duidelijk.

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandeling.

Overige aandoeningen

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

Tijdens behandeling met oestrogenen werd bij vrouwen met pre-existente hypertriglyceridemie in zeldzame gevallen een sterke stijging van de triglyceridenspiegel in plasma gerapporteerd die pancreatitis kan veroorzaken. Zij moeten daarom tijdens oestrogeensubstitutie therapie (ERT) of HST zorgvuldig gecontroleerd worden.

Het verband tussen pre-existente hypertriglyceridemie en laag gedoseerde lokale vaginale oestrogeentherapie is niet bekend.

Oestrogenen verhogen de hoeveelheid thyreoïdbindend globuline (TBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van totaal schildklierhormoon [gemeten met eiwitgebonden jodium (PBI)], T4 (gemeten met kolom- of radio-immunoassay) of T3 (gemeten met radio-immunoassay). De T3-resine-uptake is verminderd. Dit weerspiegelt de verhoogde TBG. De concentraties vrij T4 en vrij T3 zijn onveranderd. Andere bindende eiwitten kunnen in het serum verhoogd zijn: corticosteroïdbindend globuline (CBG) en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van respectievelijk corticosteroïden en geslachtshormonen. De concentraties van vrij of biologisch actief hormoon veranderen niet. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

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

Na het gebruik van hormonale stoffen zoals die ook in [fantasienaam] voorkomen, werden zeldzame gevallen waargenomen van goedaardige of, nog zeldzamer, kwaadaardige levertumoren die hebben geleid tot geïsoleerde, levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij ernstige bovenbuikklachten, vergrote lever of symptomen van intra-abdominale bloeding, moet bij de differentiaaldiagnose ook een levertumor worden betrokken.

Opmerking:

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

[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 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).

Cetylstearylalcohol kan lokaal huidirritatie veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis).

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Verwijder alle huidige tekst in deze rubriek en vervang deze door onderstaande tekst]

Interacties tussen [fantasiennaam] en andere geneesmiddelen werden niet onderzocht.

Het metabolisme van oestrogenen kan echter versterkt worden door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat deze enzymen induceren die actief zijn bij de metabolisering van geneesmiddelen, met name cytochroom P450-enzymen. Dit zijn bijvoorbeeld anticonvulsiva (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en middelen tegen infecties (zoals rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel zij bekend staan als sterke remmers, hebben juist inducerende eigenschappen als zij gebruikt worden in combinatie met steroïdhormonen. Kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen opwekken.

Een versterkte metabolisering van oestrogenen kan leiden tot een klinische vermindering van het effect en veranderingen in het bloedingsspatroon van de uterus.

Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst]

Zwangerschap

[Fantasiennaam] is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de vrouw tijdens behandeling met [fantasiennaam] zwanger wordt, dient de behandeling direct gestaakt te worden. Resultaten uit het meeste tot op heden beschikbare epidemiologisch onderzoek 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]

[Fantasiennaam] heeft naar alle waarschijnlijkheid geen effect op de waakzaamheid of de coördinatie.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst]

Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen van [fantasiennaam] zijn gerapporteerd:

Systeem/orgaan klasse (MedDRA)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen	Lichte lokale irritatie van voorbijgaande aard (pruritus, branderig gevoel). Lichte afscheiding	Overgevoeligheidsreacties van de huid (allergisch contacteczeem)

De volgende bijwerkingen zijn in verband gebracht met orale en/of transdermale oestrogeentherapie (klasse-effecten):

Systeem/orgaanklasse	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$) ($\geq 1\%$ en $< 10\%$)	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ($> 0,1\%$ en $< 1\%$)
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

Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid, opgeblazen gevoel, buikpijn
Lever- en galaandoeningen		Aandoeningen van de galblaas
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Chloasma/melasma, hirsutisme, pruritus, huiduitslag
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Gewrichtspijn, krampen in de benen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Abnormale vaginale bloedingen (doorbraakbloeding, spotting), pijnlijke borsten, gevoelige borsten, vergrote borsten, afscheiding uit de borsten, leukorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem
Onderzoeken	Gewichtsveranderingen (toename of afname), stijging triglyceriden	

Risico op borstkanker

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

- Bij vrouwen die meer dan 5 jaar lang combinatie-HST gebruikt hebben, werd een tweemaal zo hoge kans op borstkanker gerapporteerd.
- De verhoging van het risico bij gebruiksters van HST met oestrogeen alleen is aanzienlijk minder dan bij gebruiksters van oestrogeen/progestageencombinaties.
- De grootte van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van het grootste, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en het grootste epidemiologische onderzoek (MWS) worden gepresenteerd.

Million Women Study - Geschat additioneel risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaren)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar*	Risk-ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over 5 jaar (95% BI)
		HST oestrogeen alleen	
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-incidentiepercentages in ontwikkelde landen. # Totale risk-ratio. De risk-ratio is niet constant, maar neemt toe met de toenemende duur van het gebruik Opmerking: Omdat de achtergrondincidentie van borstkanker verschilt per EU-land, zal het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel meeveranderen.			

Amerikaans WHI-onderzoek - additioneel risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen placebo-arm over 5 jaar*	Risk-ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over 5 jaar (95% BI)
		CEE oestrogeen alleen	
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)

* WHI-onderzoek bij vrouwen zonder uterus waarin geen toename van het borstkankerrisico werd gevonden.

\$ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die vóór het onderzoek geen HST gebruikt hadden, was er de eerste 5 jaar van de behandeling geen verhoogd risico aantoonbaar: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.

Hyperplasie en carcinoom van het endometrium

Bij vrouwen met een intacte uterus die gedurende langere perioden behandeld zijn met oestrogeen alleen, is de kans op endometriumhyperplasie en carcinoom verhoogd. Zie de rubrieken 4.2 en 4.4.

Ovariumkanker

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

Langdurig gebruik van HST met oestrogeen alleen of een combinatie van oestrogeen/progestageen wordt in verband gebracht met een licht verhoogd risico op ovariumkanker. Uit de Million Women Study bleek dat 5 jaar HST leidt tot 1 extra geval per 2500 gebruiksters.

Risico op veneuze trombo-embolie

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

HST geeft een 1,3 tot 3 keer verhoogd relatief risico op het optreden van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op het ontstaan van VTE is groter in het eerste jaar met HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van het WHI-onderzoek worden gepresenteerd:

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

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen placebo-arm over 5 jaar	Risk ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 gebruiksters
Oraal oestrogeen alleen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinatie oestrogeen/progestageen oraal			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Onderzoek bij vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekte (CHZ)

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruiksters van oestrogeen/progestageen combinatie-HST die ouder zijn dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling (HST) en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

Het gebruik van oestrogeen alleen en oestrogeen-progestageen combinatietherapie wordt in verband gebracht met een tot 1,5 keer verhoogd relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op hemorragisch CVA neemt niet toe bij het gebruik van HST.

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

WHI-onderzoeken gecombineerd - Additioneel risico op ischemisch CVA* over 5 jaar gebruik

Leeftijd (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen placebo-arm over 5 jaar	Risk ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 gebruiksters over 5 jaar
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd in verband met oestrogeen/progestageentherapie. Risicoschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling en het is niet bekend hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen.

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

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*](#).

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Rubriek 4.9 Overdosering

[Voeg onderstaande tekst toe en verwijder alle bestaande paragrafen.]

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

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[...]

[Verwijder de onderstaande tekst]

[Fantasiennaam] bevat als werkzame stof 17 β -estradiol, een natuurlijk geslachtshormoon, in een concentratie van 0,01%. Estradiol is het krachtigste natuurlijke oestrogeen dat werkt op intracellulair niveau. Naast de typische hormonale effecten tijdens de geslachtsrijpe periode heeft estradiol ook kenmerkende effecten op de huid. Estradiol verwijdt de capillairvaten en stimuleert de algemene doorbloeding bij lokale of systemische concentraties van ongeveer $\geq 0,01\%$. Oestrogenen stimuleren de deling van epitheelcellen in de genitaalstreek en de urinewegen en verhogen de collageensynthese in de huid.

Net als andere steroïdhormonen werkt estradiol direct op genetische informatie (DNA) via specifieke receptoren. Estradiol heeft dus invloed op de transcriptie (RNA-synthese) en stimuleert de synthese van specifieke eiwitten. Daarnaast heeft estradiol snelle, niet-genomische effecten (signaaltransductie).

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek]

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

Endogeen 17β -estradiol bevordert en onderhoudt de primaire en secundaire vrouwelijke geslachtskenmerken. Het biologisch effect van 17β -estradiol komt tot stand via een aantal specifieke oestrogeenreceptoren. Het steroidreceptorcomplex is gebonden aan het DNA van de cel en induceert de synthese van specifieke eiwitten.

De rijping van het vagina-epitheel is afhankelijk van oestrogenen. Oestrogenen vergroten het aantal cellen van de oppervlakkige en intermediaire huidlagen en verkleinen het aantal basale cellen in vaginaal slijm.

Oestrogenen houden de pH in de vagina binnen de normale grenzen (pH 4,5) en bevorderen daarmee de normale bacterieflora.

Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[Voeg onderstaande tekst toe en verwijder alle bestaande paragrafen]

Oestradiol wordt na vaginale applicatie geresorbeerd uit het vagina-epitheel en komt in de bloedbaan in concentraties die tijdelijk boven de postmenopauzale waarden liggen.

De volgende waarden werden vastgesteld na applicatie van een enkele dosis van 2 g [fantasienaam], gelijkwaardig aan 200 μg E2: $\text{AUC}_{0-\infty} = 887,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{uur}$; $\text{AUC}_{0-t_z} = 799,5 \text{ pg/ml} \cdot \text{uur}$; $C_{\text{max}} = 86,2 \text{ pg/ml}$. De geometrisch gemiddelde halfwaardetijd van E2 was 5,05 uur, met grote interindividuele verschillen. In een ander onderzoek waren de gemiddelde estradiolconcentraties in het serum op baseline en op dag 31 (d.w.z. ongeveer 36 uur na toediening van de studiemedicatie op dag 29) respectievelijk 6,4 pg/ml en 15,1 pg/ml in de groep met [fantasienaam] en respectievelijk 4,4 pg/ml en 6,2 pg/ml in de placebogroep.

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 estriol wordt uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van glucuroniden.

Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

[Voeg onderstaande tekst toe en verwijder alle bestaande paragrafen.]

17β -Estradiol is een bekende stof. In niet-klinisch onderzoek werden geen aanvullende, relevante gegevens op het gebied van klinische veiligheid gevonden dan de gegevens die al vermeld zijn in andere rubrieken van de SPC.

Rubriek 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

[...] en applicatie op de huid van de uitwendige genitaliën.

II. Bijsluiter

[De huidige productinformatie wordt gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, waar nodig) conform de overeengekomen bewoording die hieronder wordt weergegeven]

1. WAT IS [FANTASIENAAM] EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

[Verwijder onderstaande tekst geheel uit deze rubriek]

[Fantasienaam] is een crème die estradiol bevat en is bedoeld voor vaginaal gebruik.

[Fantasienaam] wordt gebruikt:

Voor de behandeling van atrofische aandoeningen van de vagina en vulva, die veroorzaakt worden door een gebrek aan oestrogeen, zoals atrofische vaginitis, pijn bij het vrijen, vernauwde vagina, slinken (atrofie) van de uitwendige genitaalstreek met jeuk en een branderig gevoel.

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek]

[Fantasienaam] is een crème voor vaginaal gebruik die estradiol bevat.

- Estradiol is een vrouwelijk geslachtshormoon.
- Het behoort tot een groep van hormonen die oestrogenen worden genoemd.
- Het is precies gelijk aan het estradiol dat door de eierstokken van vrouwen wordt geproduceerd.

[Fantasienaam] behoort tot een groep geneesmiddelen die lokale hormonale substitutietherapie (HST) worden genoemd.

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

[Fantasienaam] vervangt het oestrogeen dat normaal geproduceerd wordt door de eierstokken. Het wordt ingebracht in uw vagina, zodat het hormoon vrijkomt op de plaats waar het nodig is. Dit kan verlichting geven van pijn of ongemak in de vagina.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[Verwijder de bestaande tekst uit deze rubriek en vervang deze door de onderstaande tekst]

Tijdens de behandeling met [fantasienaam] treedt na elke toediening een voorbijgaande verhoging op van de estradiolspiegels in het bloed tot boven de normale waarden voor vrouwen na de menopauze. Om veiligheidsredenen mag u [fantasienaam] daarom niet langer dan 4 weken gebruiken.

Gebruik [fantasiennaam] niet als u andere HST-middelen 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 gehouden voordat u besluit om te beginnen met [fantasiennaam] of om ermee door te gaan.

Voordat u begint (of opnieuw 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 doen. Indien nodig kan dit ook een onderzoek van uw borsten en/of een inwendig onderzoek inhouden.

Uw arts zal u aanraden om deel te nemen aan het periodiek borstonderzoek.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** (overgevoelig) voor **estradiol** of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U heeft **borstkanker** of heeft ooit borstkanker gehad, of er wordt borstkanker bij u vermoed;
- U heeft een vorm van **kanker** of heeft ooit een vorm van kanker gehad die **gevoelig is voor oestrogenen**, zoals endometriumkanker (van het slijmvlies van de baarmoeder), of er wordt een dergelijke kanker bij u vermoed;
- U heeft last van **onverklaard vaginaal bloedverlies**;
- Het **slijmvlies van de baarmoeder is erg verdikt** (endometriumhyperplasie) en er heeft nog geen behandeling plaatsgehad;
- U heeft een **bloedstolsel in een ader** of heeft dit ooit gehad (trombose), 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 of heeft recent een ziekte gehad die veroorzaakt werd door een bloedstolsel in een van de slagaders, zoals een **hartinfarct, beroerte of angina pectoris**;
- U heeft een **leverziekte** of heeft ooit een leverziekte 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 tijdens het gebruik van [fantasiennaam], stop dan direct met het middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

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 begint met de behandeling. In dat geval zal de arts u vragen om vaker terug te komen voor controle. [Fantasiennaam] is bedoeld voor kortdurend (4 weken) lokaal gebruik in de vagina waardoor de opname in het bloed lager is. Het is daarom minder waarschijnlijk dat de hieronder genoemde aandoeningen verergeren of terugkomen tijdens uw behandeling met [fantasiennaam].

- astma
- epilepsie
- diabetes
- galstenen
- hoge bloeddruk
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- een leveraandoening, zoals een goedaardige levertumor
- groei van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder (endometriose) of een voorgeschiedenis van overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie)
- een aandoening van het trommelvlies en het gehoor (otosclerose)
- een ziekte van het immuunsysteem waarbij een groot aantal organen in het lichaam betrokken is (systemische lupus erythematoses, SLE)
- verhoogde kans op oestrogeengevoelige kanker (bijvoorbeeld als uw moeder, zuster of grootmoeder borstkanker (gehad) heeft
- verhoogde kans op het ontstaan van bloedstolsels (zie 'Bloedstolsels in een ader (trombose)')
- vleesbomen in uw baarmoeder
- een zeer hoog vetgehalte in uw bloed (triglyceriden)
- vasthouden van vocht door problemen met hart of nieren.

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

Stop met het gebruik van [fantasiernaam] en raadpleeg direct een arts

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

- migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt;
- 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);
- een van de aandoeningen die vermeld worden in de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'

Als u zwanger raakt.

Als u symptomen opmerkt van een bloedstolsel, zoals:

- pijnlijke zwelling en roodheid van de benen;
- plotselinge pijn op de borst;
- kortademigheid.

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

De volgende risico's zijn van toepassing bij HST-middelen die in het bloed circuleren. Het is niet bekend of deze risico's ook van toepassing zijn bij lokaal toegediende middelen zoals [fantasiernaam].

HST en kanker

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

Langdurig gebruik van HST met oestrogeen alleen kan de kans op kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium) verhogen. Het is onzeker of langdurig (meer dan een jaar) of herhaald gebruik van vaginaal toegediend oestrogeen een zelfde risico voor het endometrium met zich meebrengt.

Als u last krijgt van **doorbraakbloedingen of spotting** is dat meestal geen reden tot zorg, maar het is wel verstandig om een afspraak met uw arts te maken. Het kan een teken zijn dat uw endometrium verdikt is.

Borstkanker

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

Bij vrouwen van wie de baarmoeder verwijderd is en die 5 jaar lang HST met oestrogeen alleen gebruiken, wordt echter weinig tot geen verhoging van het borstkankerrisico gevonden.

Vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 79 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er gemiddeld 9 tot 14 per 1000 in een periode van 5 jaar borstkanker. Van de vrouwen van 50 tot 79 jaar die 5 jaar lang HST met oestrogeen/progestageen gebruiken, krijgen er 13 tot 20 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:

- putjes in de huid
- veranderingen in de tepel
- knobbels die u kunt zien of voelen.

Eierstokkanker

Eierstokkanker is zeldzaam. Bij vrouwen die ten minste 5 tot 10 jaar HST gebruikt hebben, is een lichte verhoging van het risico op eierstokkanker gerapporteerd.

Van de vrouwen tussen 50 en 69 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er gemiddeld 2 per 1000 in een periode van 5 jaar eierstokkanker. Van de vrouwen die 5 jaar lang HST hebben gebruikt, krijgen er 2 tot 3 per 1000 eierstokkanker (dat is maximaal 1 extra geval).

Effect van HST op het hart en de bloedcirculatie

Bloedstolsels in een ader (trombose)

Het risico op bloedstolsels in de aderen is ongeveer 1,3 tot 3 keer zo hoog bij HST-gebruiksters dan bij niet-gebruiksters, vooral tijdens het eerste jaar van het gebruik.

Bloedstolsels kunnen ernstige gevolgen hebben en 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 wegens een grote operatie, letsel of ziekte;
- U heeft ernstig overgewicht ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- U heeft problemen met de bloedstolling, waarvoor u langdurig moet worden behandeld met een middel dat het ontstaan van stolsels voorkomt (bloedverdunner);
- U of 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 [fantasiennaam] en raadpleeg direct een arts'.

Vergelijking

Bij 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 langer dan 5 jaar HST met oestrogeen/progestageen hebben gebruikt, zullen er 9 tot 12 per 1000 een bloedstolsel krijgen (dat is 5 extra gevallen).

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

Hartziekte (hartinfarct)

Er zijn geen aanwijzingen dat HST een hartinfarct kan voorkomen.

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

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

Beroerte (CVA)

De kans op een beroerte is bij HST-gebruiksters ongeveer 1,5 keer hoger dan bij niet-gebruiksters. Het aantal extra gevallen van beroerte wegens gebruik van HST neemt toe met de leeftijd.

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 HST gebruiken, zullen er over een periode van 5 jaar 11 per 1000 een beroerte krijgen (dat is 3 extra gevallen).

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 het gebruik van HST. Vraag advies aan uw arts.

Opmerking

Cetylstearylalcohol kan lokale huidirritaties veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis).

Gebruik [fantasiennaam] niet direct vóór seksueel contact of als glijmiddel, om mogelijke bijwerkingen bij uw partner te voorkomen.

Wees extra voorzichtig als u [fantasiennaam] samen met latexproducten gebruikt (bijvoorbeeld condoom of pessarium), omdat het hulpstoffen (bijvoorbeeld stearaten) bevat die de functionaliteit van deze producten kan aantasten, 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.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen werden niet onderzocht.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Autorijden en het bedienen van machines

Geen bekende effecten.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst]

Gebruik [fantasiennaam] altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Instructies voor dosering, wijze en duur van toediening

Volg de onderstaande instructies, tenzij uw arts het gebruik van [fantasiennaam] anders heeft voorgeschreven. Gebruik dit middel altijd precies volgens de instructies; [fantasiennaam] zal anders mogelijk minder goed werken.

Hoe gebruikt u dit middel?

[Fantasienaam] is een crème voor vaginaal gebruik.

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

U kunt starten met het gebruik van [fantasienaam] op de dag die u het beste uitkomt.

[Fantasienaam] wordt ingebracht met een applicator.

Breng de inhoud van een volle applicator (= 2 g crème) voor bedtijd in de vagina in. Gebruik [fantasienaam] in de eerste week van de behandeling om de dag, dat wil zeggen met intervallen van 48 uur, en daarna tweemaal per week (onderhoudsdosis). Reinig de applicator na ieder gebruik met warm water. De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren. 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 rubriek 'Na gebruik de applicator reinigen']

Als de applicator beschadigd is, gebruik hem dan niet meer en licht de fabrikant in.

Hoe lang moet u doorgaan met het gebruik van dit middel?

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

Het is niet bekend of langdurige of herhaalde behandeling kan leiden tot 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 nog aanhouden, dient een andere behandeling overwogen te worden. Neem in dat geval contact op met uw arts.

Als u last krijgt van doorbraakbloedingen of spotting, stop dan met het gebruik van [fantasienaam]. Meestal is er geen reden tot zorg, maar het is wel verstandig om een afspraak met uw arts te maken.

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 effecten zijn van stoppen en wanneer u moet stoppen. Hij/zij zal ook de andere behandelmogelijkheden met u bespreken.

4. Mogelijke bijwerkingen

[Voeg onderstaande tekst in en verwijder de huidige tekst]

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, 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 behandelde patiënten
Vaak:	bij 1 tot 10 op de 100 behandelde patiënten
Soms:	bij 1 tot 10 op de 1 000 behandelde patiënten
Zelden:	bij 1 tot 10 op de 10 000 behandelde patiënten
Zeer zelden:	bij minder dan 1 op de 10 000 behandelde patiënten
Niet bekend:	de 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 bijwerkingen kunnen voorkomen met orale en/of transdermale oestrogeenbehandeling:

- Aandoeningen van de galblaas
- Verschillende huidaandoeningen:
 - o verkleuring van de huid, en vooral in het gezicht of de hals, ook wel bekend als zwangerschapsvlekken (chloasma)
 - o pijnlijke, roodachtige knobbeltjes in de huid (erythema nodosum)
 - o huiduitslag met rode, ronde 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

Ontsteking van de vagina (vaginitis), waaronder infectie van de geslachtsorganen door een schimmel, veranderingen in zin in seks, stemmingswisselingen, duizeligheid, hoofdpijn, migraine, angst, intolerantie voor contactlenzen, bloedstolsels in een ader (trombose), misselijkheid, opgeblazen gevoel, buikpijn, overmatige haargroei, jeuk, huiduitslag, oedeem

De volgende bijwerkingen zijn ook in verband gebracht met orale en/of transdermale oestrogeentherapie:

- borstkanker
- hyperplasie (overmatige verdikking) en kanker van het baarmoederslijmvlies
- eierstokkanker
- bloedstolsels in de aderen van de benen of longen (veneuze trombo-embolie)
- hartziekte
- beroerte (CVA)
- mogelijk geheugenverlies als de HST boven de leeftijd van 65 jaar wordt gestart.

Zie rubriek 2 voor meer informatie over deze bijwerkingen.

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 bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationaal meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**^{*}. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

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.

Deel B. - geneesmiddelen die 0,005 % w / w estradiol en 0,4 % w / w prednisolon bevatten

[De huidige productinformatie wordt gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst waar nodig) conform de overeengekomen bewoording die hieronder wordt weergegeven]

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

[Verwijder de huidige bewoording van de indicatie en vervang deze door de onderstaande tekst]

Voor initiële, kortdurende, uitwendige behandeling van acute, lichte, ontstoken, branderige en jeukende huidaandoeningen van de uitwendige genitaalstreek van vrouwen na de menopauze, waarvoor zwakwerkende corticosteroiden en estradiol geïndiceerd zijn.

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

[Voeg onderstaande tekst in als vervanging van de huidige tekst in de relevante paragraaf]

Breng een dunne laag [fantasiennaam] (ongeveer 1 cm crème) eenmaal per dag met de vingers aan op de aangedane huidgebieden van de uitwendige vrouwelijke genitaalstreek en masseer het daarna voorzichtig in.

De maximale dosis is eenmaal per dag.

[Fantasiennaam] mag niet in de vagina of op andere delen van de inwendige genitaliën worden aangebracht.

In de meeste gevallen wordt [fantasiennaam] 2-3 weken gebruikt. Een behandeling van langer dan 4 weken wordt niet aangeraden wegens de kans op systemische blootstelling aan estradiol tijdens de behandeling. Bovendien kan bij langdurig gebruik huidatrofie optreden door de aanwezigheid van het corticosteroid prednisolon in [fantasiennaam], waardoor de systemische blootstelling aan estradiol verder toeneemt.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

De arts zal beslissen over de duur van de behandeling en of verdere behandeling nodig is met een corticosteroidvrije, hoog gedoseerde estradiolcrème of een crème zonder werkzame stoffen.

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek]

[Fantasiennaam] mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

[Deze rubriek moet alle onderstaande tekst bevatten]

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

- bekende overgevoeligheid voor estradiol, prednisolon, cetylstearylalcohol of voor een van de hulpstoffen van [fantasienaam]
- bekende of vermoede, goedaardige of kwaadaardige, oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld leiomyoom van de uterus, endometriumcarcinoom
- voorgeschiedenis van kwaadaardige, oestrogeenafhankelijke tumoren
- onverklaarde genitale bloeding
- onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- huidaandoeningen van de uitwendige genitaalstreek, veroorzaakt door bacteriële, schimmel- of virusinfecties.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

Behandeling met [fantasienaam] mag alleen plaatsvinden onder controle van de arts. Als er onverwachte genitale bloedingen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en de oorzaak van de bloeding worden onderzocht, zo nodig door middel van vaginale echografie en endometriumbiopsie, om hyperplasie van het endometrium of maligniteit uit te sluiten.

Stimulatie door oestrogeen alleen kan leiden tot de ontwikkeling van voorstadia van kanker 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.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

In de volgende gevallen mag [fantasienaam] alleen met voorzichtigheid worden gebruikt, na zorgvuldige klinische afweging van de voor- en nadelen:

- voorgeschiedenis van kwaadaardige, oestrogeenafhankelijke tumoren
- uterustumoren (leiomyoom, uterusmyoom).

Langdurig gebruik van [fantasienaam] over grote huidgebieden mag alleen met voorzichtigheid plaatsvinden, na zorgvuldige klinische afweging van de voor- en nadelen, in geval van:

- endometriose.

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

[Fantasienaam] mag niet direct voorafgaand aan seksueel contact of als glijmiddel worden gebruikt.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Tijdens langdurig gebruik is waakzaamheid geboden in verband met mogelijke systemische effecten. Uit voorzorg mag [fantasiennaam] niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren.

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek]

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Geen, voor zover bekend.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

Waakzaamheid is geboden in verband met mogelijke systemische bijwerkingen en huidatrofie. Vooral langdurig gebruik (>4 weken) wordt daarom niet aangeraden.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Voorbijgaande, lichte huidirritatie (branderig gevoel, erytheem)	Overgevoeligheidsreacties van de huid (allergisch contacteczeem)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Spotting	

[...]

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek]

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*](#)**.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[...]

Estradiol

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

[Fantasiennaam] bevat als werkzame stof 17 β -estradiol (0,005%). Estradiol is het krachtigste natuurlijke oestrogeen dat werkt op intracellulair niveau.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Naast de typische hormonale effecten tijdens de geslachtsrijpe periode heeft estradiol ook kenmerkende effecten op de huid. Estradiol verwijdt de capillairvaten en stimuleert de algemene doorbloeding bij lokale of systemische concentraties van ongeveer $\geq 0.01\%$. Oestrogenen stimuleren de deling van epitheelcellen in de genitaalstreek en de urinewegen en verhogen de collageensynthese in de huid.

Net als andere steroïdhormonen werkt estradiol na systemische toediening direct op genetische informatie (DNA) via specifieke receptoren. Estradiol heeft dus invloed op de transcriptie (RNA-synthese) en stimuleert de synthese van specifieke eiwitten. Daarnaast heeft estradiol snelle, niet-genomische effecten (signaaltransductie).

[...]

Prednisolon

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

Volgens het huidige standaard classificatiesysteem voor topische corticosteroïden, dat wil zeggen zwak (I), matig sterk (II), sterk (III) en zeer sterk werkend (IV), behoort prednisolon, dat nauw verwant is aan natuurlijk hydrocortison (=cortisol), tot de eerste groep. Prednisolon is daarom bijzonder geschikt voor de behandeling van inflammatoire dermatosen in probleemgebieden omdat het zwakke anti-inflammatoire, antiallergische en jeukremmende eigenschappen heeft.

Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estradiol

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

Er is geen onderzoek verricht naar de resorptie van oestradiol uit [fantasiennaam] door de huid van de uitwendige vrouwelijke genitaalstreek.

[...]

II. Bijsluiter

[Wijzig de huidige productinformatie (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, waar nodig) conform de overeengekomen bewoording die hieronder wordt weergegeven]

1. WAT IS [FANTASIENAAM] EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

[Fantasienaam] is een geneesmiddel dat oestradiol en prednisolon bevat.

Therapeutische indicaties (gebruiksgebieden):

[Verwijder de huidige bewoording van de indicatie en vervang deze door de onderstaande tekst]

Voor een eerste, kortdurende, uitwendige behandeling van acute, lichte, ontstoken, branderige en jeukende huidaandoeningen van de uitwendige genitaalstreek van vrouwen in de menopauze, waarvoor zwakwerkende corticosteroïden en estradiol geïndiceerd zijn.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

[Fantasienaam] crème wordt gebruikt door vrouwen voor de behandeling van atrofische huidaandoeningen van de vulva die veroorzaakt worden door oestrokeentekort en voor Lichen sclerosus (chronische jeuk) van de uitwendige genitaalstreek.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

[Deze rubriek moet alleen alle onderstaande tekst bevatten]

- U bent allergisch (overgevoelig) voor estradiol, prednisolon, cetylstearylalcohol of voor een van de andere stoffen in [fantasienaam];
- U heeft een goedaardige of kwaadaardige tumor die gevoelig is voor oestrogenen, zoals een vleesboom in de baarmoeder of kanker van het baarmoederslijmvlies, of er wordt een dergelijke kanker bij u vermoed;
- U heeft ooit een kwaadaardige tumor gehad die gevoelig was voor oestrogenen;
- U heeft last van onverklaard vaginaal bloedverlies;
- U heeft onbehandelde hyperplasie van het endometrium (dat is verdikking van het baarmoederslijmvlies);
- U heeft een huidaandoening in de uitwendige genitaalstreek, veroorzaakt door bacteriën, schimmels of virussen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

- Gebruik [fantasiennaam] alleen onder medische controle. Stop met het gebruik van [fantasiennaam] en raadpleeg een arts als u een onverwachte vaginale bloeding krijgt
- als u endometriose heeft of gehad heeft en uw baarmoeder verwijderd is (hysterectomie),
- als u [fantasiennaam] tegelijk met latexproducten gebruikt (zoals condoom, pessarium). Dit geneesmiddel bevat onwerkzame stoffen (vooral stearaten) die de functionaliteit van deze producten kunnen verminderen, zodat ze minder betrouwbaar worden.
- Gebruik [fantasiennaam] niet direct voorafgaand aan seksueel contact of als glijmiddel.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Bij langdurig gebruik moet u opletten op mogelijke systemische bijwerkingen (door het hele lichaam).

Uit voorzorg mag [fantasiennaam] niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren.

[...]

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

[...]

[Voeg onderstaande tekst toe aan deze rubriek en wijzig de bestaande relevante tekst dienovereenkomstig]

Breng [fantasiennaam] (ongeveer 1 cm crème) met de vingers in een dunne laag aan op de aangedane huidgebieden van de uitwendige vrouwelijke genitaalstreek en masseer het daarna zachtjes in. [Fantasiennaam] mag niet in de vagina (intravaginaal) of op andere delen van de inwendige genitaliën worden aangebracht.

De maximale dosis is eenmaal per dag.

In de meeste gevallen wordt [fantasiennaam] 2-3 weken gebruikt. Een behandeling van langer dan 4 weken wordt niet aangeraden.

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Uw arts bepaalt hoe lang u de crème moet gebruiken en of verdere behandeling nodig is met een corticosteroïdvrrije maar hoog gedoseerde oestradiolcrème of een crème die geen werkzame stoffen bevat.

[Voeg onderstaande tekst in]

[Fantasienaam] mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

[...]

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

[...]

[Verwijder onderstaande tekst uit deze rubriek]

Bij langdurig gebruik (langer dan 4 weken) moet u opletten op mogelijke systemische bijwerkingen (bijvoorbeeld pijn op de borst) en atrofie van de huid.

[...]

[Voeg onderstaande tekst in]

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw <arts>, <apotheker> of <verpleegkundige>. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationaal meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**^{*}. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]