

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aacifemine 1 mg/g, crème.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere gram crème bevat 1 mg estriol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere gram crème bevat 36,7 mg cetylalcohol.

Iedere gram crème bevat 88,4 mg stearylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème voor intravaginaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van symptomen van vaginale oestrogeendeficiëntie:
 - Behandeling van symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aacifemine is een product dat alleen oestrogenen bevat en dat aan vrouwen met of zonder baarmoeder kan worden toegediend.

Dosering

- Bij atrofie van het lagere urogenitale gebied:
 - 1 applicatie per dag gedurende de eerste weken (maximaal 4 weken), gevolgd door een geleidelijke vermindering in functie van de symptomen, totdat een onderhoudsdosering is bereikt (bijvoorbeeld 1 applicatie tweemaal per week).
- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan:
 - 1 applicatie per dag tijdens de 2 weken voorafgaand aan de operatie; 1 applicatie tweemaal per week tijdens de 2 weken na de operatie.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk:
 - 1 applicatie om de andere dag gedurende 7 dagen voorafgaand aan het nemen van het volgende uitstrijkje.

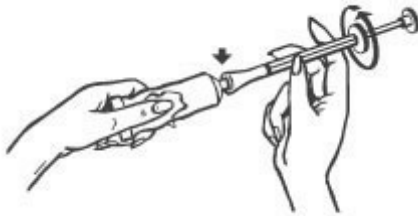
Een gemiste dosis dient te worden toegediend zodra dat wordt opgemerkt, tenzij de gemiste dosis wordt opgemerkt op de dag van de volgende dosis. In het laatste geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en het reguliere schema te worden vervolgd. Twee dosissen mogen nooit op dezelfde dag worden toegediend.

Wijze van toediening

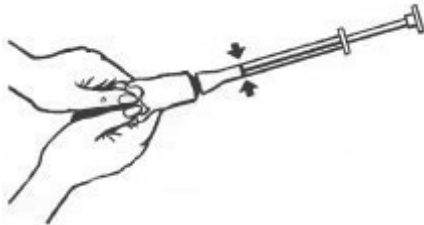
Aacifemine crème dient met behulp van een gekalibreerde applicator via de vagina te worden toegediend, voor het slapengaan. Eén applicatie (applicator gevuld tot de markeringsring) bevat 0,5 g crème, wat overeenkomt met 0,5 mg estriol.

Instructies voor gebruik voor de patiënt:

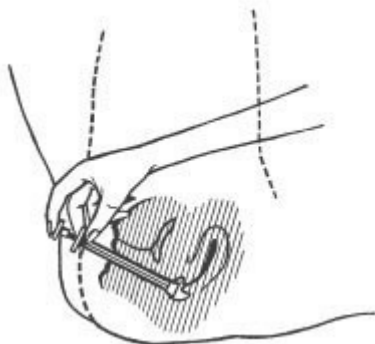
1. Draai het dopje van de tube, keer het om en open de tube door de aluminium afdekking met de doorprikpunt te doorprikken.
2. Draai de tuit van de applicator op de tube. Zorg ervoor dat de zuiger volledig in de tube geduwd is.



3. Knijp langzaam in de tube zodat de crème de applicator vult tot aan de rode markeringsring (het streepje waar de zuiger stopt; zie de pijlen in de afbeelding hieronder).



4. Draai de applicator los van de tube; doe het dopje weer op de tube.
5. Ga liggen en breng het uiteinde van de applicator diep in de vagina om de crème aan te brengen.
6. Druk de zuiger langzaam helemaal in tot de applicator leeg is.



7. Trek na gebruik de zuiger helemaal uit de applicator voorbij de positie waarop weerstand gevoeld wordt en reinig de zuiger en de applicator in lauwwarm zeepwater. Gebruik geen agressief wasmiddel. Spoel vervolgens goed af.
LEG DE APPLICATOR NIET IN HEET OF KOKEND WATER.

- 8 De applicator kan weer in elkaar gezet worden door de zuiger zo diep mogelijk in de applicator te duwen (voorbij de positie waarop enige tegenstand gevoeld wordt).

Gooi de applicator weg wanneer de tube leeg is.

Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van postmenopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortst mogelijke duur worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

In geval van tweewekelijkse toediening, blijft de systemische blootstelling aan oestrogenen dicht bij het normale postmenopauzale waarden, het wordt afgeraden een progestageen toe te voegen (zie echter rubriek 4.4).

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

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; verleden van borstkanker;
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van idiopathische veneuze trombo-embolieën of huidige veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang de voordelen opwegen tegen het risico.

Bewijzen betreffende de risico's van HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen gunstiger zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden afgaande op deze anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de

behandelingsperiode worden geregeld controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast per patiënt. De vrouwen moeten worden geïnformeerd bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie verder 'Borstkanker') moeten raadplegen.

Periodieke onderzoeken, met inbegrip van mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen, hierbij rekening houdend met de individuele medische behoeften.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Aacifemine, in het bijzonder bij:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- Een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
- Aanwezigheid van risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij eerstegraads familielid)
- Hypertensie
- Leveraandoening (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematoses
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient onmiddellijk te worden gestaakt indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraineachtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico van endometriumhyperplasie en carcinoom verhoogd wanneer systemische oestrogenen gedurende langere perioden worden toegediend als monotherapie.
- In geval van tweewekelijkse toediening van Aacifemine, blijft de systemische blootstelling aan oestrogenen dicht bij het normale postmenopauzale waarden, het wordt afgeraden een progestageen toe te voegen.
- De veiligheid voor het endometrium bij langdurig (langer dan een jaar) of herhaald gebruik van vaginaal toegediend lokaal oestrogeen is onzeker. Daarom moet de behandeling bij herhaling ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld.
- Stimulatie door oestrogeen alleen kan leiden tot premaligne of maligne transformatie 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 van endometriose.

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

Om endometriumstimulatie te voorkomen, mag de dagdosering van 1 applicatie (0,5 mg estriol) niet worden overschreden; evenmin mag deze maximale dosering langer dan enige weken (**maximaal 4 weken**) worden toegepast. Uit een epidemiologische studie is gebleken dat een langdurige behandeling met lage dosissen oraal estriol, maar niet vaginaal estriol, de kans op endometriumcarcinoom zou kunnen verhogen. Dit risico nam toe met de duur van de behandelingsperiode en verdween binnen één jaar nadat de behandeling was gestopt. Het verhoogde risico betrof met name minder invasieve en hoog gedifferentieerde tumoren.

*De volgende risico's zijn in verband gebracht met **systemische** HST en gelden in mindere mate voor Aacifemine crème voor vaginaal gebruik, waarvan de systemische blootstelling aan oestrogenen dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft indien tweemaal wekelijkse toediening wordt gebruikt. Met deze risico's moet echter rekening worden gehouden in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit middel.*

Borstkanker

Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op mammacarcinoom niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Het risico op recidief mammacarcinoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom is niet bekend.

HST, en in het bijzonder de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, kan de mammografische dichtheid verhogen. Dit kan de radiologische detectie van borstkanker bemoeilijken. Uit klinische studies is gebleken dat de kans op de ontwikkeling van een verhoogde mammografische dichtheid lager was bij personen die met estriol behandeld werden dan bij personen die met andere oestrogenen behandeld werden.

Ovariumcarcinoom

Eierstokkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Epidemiologisch bewijs op basis van een grote meta-analyse duidt op een licht verhoogd risico bij vrouwen die **systemische** HST met alleen oestrogeen krijgen. Dit risico openbaart zich binnen 5 jaar na gebruik en neemt na stopzetting van de therapie in de loop der tijd af.

Veneuze trombo-embolieën

Systemische hormoonsuppletie therapie is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST-behandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE en HST zou dit risico nog verder kunnen verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: het gebruik van oestrogenen, een hogere leeftijd, een zware chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²); zwangerschap/postpartum of Systemische Lupus Erythematoses (SLE). Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of bekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE. Hormoonsuppletie therapie kan dit risico verhogen. Een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van ernstige VTE of herhaalde spontane abortus dienen eerst onderzocht te worden om een trombofiele predispositie uit te sluiten. Totdat een grondige evaluatie van de trombofiele factoren heeft plaatsgehad of antistollingstherapie is gestart, is het gebruik van HST bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling te worden gemaakt.

Bij vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na een zorgvuldig herinnering aan de beperkingen ervan (slechts een deel van de trombo-embolische afwijkingen is detecteerbaar). Als er een andere trombofiele aandoening dan trombose wordt vastgesteld bij familieleden of als de aandoening 'ernstig' is (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie of een combinatie van deze aandoeningen), is HST gecontra-indiceerd.

In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de behandeling gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Oestrogeenmonotherapie:

Gegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies toonden geen verhoogd risico aan op coronaire hartziekten bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en **systemische** oestrogeenmonotherapie gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Systemische oestrogeenmonotherapie wordt in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Maar omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten derhalve goed worden geobserveerd. Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie moeten nauwlettend gevolgd worden omdat verwacht kan worden dat de concentratie van de actieve ingrediënten van Aacifemine in de circulatie zal toenemen.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens een oestrogeenbehandeling of HST, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking een sterke toename werd gerapporteerd van de plasmatriglyceriden, wat tot pancreatitis kan leiden.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4-spiegels (door kolom of RIA) of T3-spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticosteroïdbindend globuline (CBG) en het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot

stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensinorenine substraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

Er zijn geen definitieve bewijzen voor een verbetering van de cognitieve functie. Er was in de WHI-studie enige indicatie van hoger risico van waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met een continue gecombineerde behandeling van geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat na de leeftijd van 65 jaar. Het is niet bekend of deze bevindingen ook gelden voor jongere postmenopauzale vrouwen of andere HST.

Estriolgebruik geeft een lichte daling van FSH en LH. De invloed van estriol op andere uitslagen van endocriene laboratoriumtesten is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van hepatitis C-geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van hepatitis C-geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir bevatten, met of zonder dasabuvir, en geneesmiddelen die ethinylestradiol bevatten, kan resulteren in verhoogde transaminasewaarden (ALT). Zie rubriek 4.5 voor meer details.

Aacifemine crème bevat cetylalcohol en stearylalcohol. Kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Aacifemine is geen anticonceptiemiddel.

Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat de kwaliteit van het latex van condooms kan worden aangetast door vette hulpstoffen aanwezig in AACIFEMINE crème.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met AACIFEMINE. Men dient echter rekening te houden met interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen.

De volgende interacties werden beschreven bij gebruik van gecombineerde orale contraceptiva die ook relevant kunnen zijn voor AACIFEMINE.

De metabolisering van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van enzyminductoren, met name cytochroom-P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir hebben een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdehormonen gebruikt worden, ondanks het feit dat ze bekendstaan als sterke enzyminhibitoren.

Preparaten op basis van kruiden die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen induceren.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderde werking van AACIFEMINE en tot veranderingen in het uterine bloedingspatroon.

Tijdens klinische onderzoeken uitgevoerd met het combinatieregime van gehydrateerd ombitasvir/gehydrateerd paritaprevir/ritonavir, met of zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van ALT-waarden met meer dan vijfmaal de normale bovengrens (LNS) aanzienlijk vaker voor bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten. Anderzijds vertoonden vrouwen

die een andere vorm van oestrogeen gebruikten dan ethynylestradiol (bijvoorbeeld oestradiol, estriol of geconjugeerde oestrogenen) een toename in ALT-waarden die vergelijkbaar is met die van vrouwen die geen oestrogeen gebruikten. Vanwege het beperkte aantal proefpersonen die deze andere vormen van oestrogeen gebruiken, is voorzichtigheid echter geboden wanneer deze worden toegediend in combinatie met het combinatieregime van gehydrateerd ombitasvir/gehydrateerd paritaprevir/ritonavir, met of zonder dasabuvir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van estriol bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren zijn onvoldoende om besluiten te trekken over de toxiciteit met betrekking tot de reproductie (zie rubriek 5.3). Tot op heden hebben de resultaten van de meeste epidemiologische studies over accidentele blootstelling van de foetus aan oestrogenen geen teratogene of toxische effecten voor de foetus aangetoond.

Aacifemine is niet aangewezen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken. Indien tijdens de behandeling met Aacifemine zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Borstvoeding

Aacifemine is niet aangewezen tijdens borstvoeding. Estriol wordt uitgescheiden via de moedermelk en kan de melkproductie verminderen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Bij dieren wordt het bestaan van een effect op de vruchtbaarheid niet duidelijk vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat de kwaliteit van het latex van condooms kan worden aangetast door vette hulpstoffen aanwezig in Aacifemine crème.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies met estriol crème, die sporadisch optraden en vaak van voorbijgaande aard waren, waren gevoeligheid of pijn in de borsten en lokale irritatie.

Uit literatuur en monitoring tijdens marktgebruik werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd. Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- stofwisselingsstoornissen	Soms	Retentie van water Vochtretentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid

Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	en	Soms	Gevoelige borsten, ongemak of pijn in de borsten Postmenopauzale bloedingen Cervicale afscheidingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	en	Soms	Lokale irritatie en pruritus
		Niet bekend	Griepachtige symptomen

Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, maar kunnen ook wijzen op het gebruik van te hoge dosering.

Klasse-effecten in verband met systemische HST

De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische HST en gelden in mindere mate voor Aacifemine crème voor vaginaal gebruik, waarvan de systemische blootstelling aan estriol dicht bij het normale postmenopauzale bereik blijft bij toediening tweemaal per week.

Ovariumcarcinoom

Gebruik van **systemische** HST is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op het krijgen van de diagnose ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse op basis van 52 epidemiologische onderzoeken maakte melding van een verhoogd risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat moment systemische HST gebruikten, in vergelijking met vrouwen die nooit HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95%-BI 1,31-1,56). Voor vrouwen van 50 tot 54 jaar die gedurende 5 jaar HST gebruiken, resulteert dit in ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, zullen ongeveer 2 op de 2000 vrouwen worden gediagnosticeerd met ovariumkanker over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

Systemische HST wordt geassocieerd met een 1,3 tot 3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter in het eerste jaar van de HST-behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden weergegeven:

Studie WHI - extra risico op VTE bij 5 jaar gebruik.

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar*	Risicoratio en 95%BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95%BI)
Oraal estriol alleen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* Onderzoek uitgevoerd bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van **systemische** HST wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident verhoogt niet gedurende het gebruik van de HST. Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het

globale risico op een cerebrovasculair accident over het algemeen toenemen met de leeftijd bij gebruiksters van HST, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI-studies – Extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* bij gebruik van langer dan 5 jaar.

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoratio en 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en hemorragisch cerebrovasculair accident

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een **systemische** oestrogeen-progestageenbehandeling. In afwezigheid van gegevens is het onbekend of Aacifemine in dit opzicht anders is.

- Goedaardige en kwaadaardige oestrogeengevoelige tumoren, bijvoorbeeld endometriumcarcinoom en borstkanker. Voor meer informatie zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4;
- Veneuze trombo-embolie (d.w.z. diepe veneuze trombose van het bekken of de onderste ledematen, of longembolie) komt vaker voor bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken. In afwezigheid van gegevens is het onbekend of Aacifemine in dit opzicht anders is. Voor meer informatie zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4;
- Myocardinfarct en cerebrovasculair accident;
- Galblaasaandoeningen;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- Mogelijke dementie boven het 65e levensjaar (zie rubriek 4.4).

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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit van estriol bij dieren is erg laag. Een overdosering met Aacifemine na vaginale toediening is onwaarschijnlijk. Indien echter grote hoeveelheden crème zijn ingeslikt, kunnen misselijkheid, braken en, bij vrouwen, onttrekkingsbloedingen optreden. Er is geen specifiek antidotum bekend. Zo nodig kan een symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, ATC Code: G03C A04.

Werkingsmechanisme

Aacifemine bevat het natuurlijke, vrouwelijke hormoon estriol. In tegenstelling tot andere oestrogenen is estriol kortwerkend. Het vervangt het verlies van oestrogeenproductie. Bij vaginale atrofie bevordert vaginaal toegediend estriol de normalisatie van het urogenitale epitheel en zorgt het voor het herstel van de normale microflora en de fysiologische pH van de vagina.

Behandeling van symptomen van vaginale oestrogeendeficiëntie: Vaginaal toegediend oestrogeen verlicht bij postmenopauzale vrouwen de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

- Een verlichting van vaginale symptomen werd bereikt tijdens de eerste weken van de behandeling.
- Vaginale bloedingen werden zelden gemeld na behandeling met Aacifemine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intravaginale toediening van estriol waarborgt optimale beschikbaarheid op de plaats van werking. Estriol wordt ook opgenomen in het bloed, wat blijkt uit de snelle toename van de plasmaspiegels van ongeconjugerd estriol.

Distributie

Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 1 à 2 uur na toediening. Na vaginale applicatie van 0,5 mg estriol, bedraagt de C_{max} ongeveer 100 pg/ml, de C_{min} ongeveer 25 pg/ml en de $C_{gemiddeld}$ ongeveer 70 pg/ml. Na 3 weken dagelijkse toediening van 0,5 mg vaginaal estriol, is de $C_{gemiddeld}$ gedaald tot 40 pg/ml.

In een klinisch onderzoek bedroegen de mediane plasmaspiegels gemeten 12 uur na toediening van estriolcrème gedurende 12 weken 8,5 pg/ml (interkwartiele spreiding [IQR, 'interquartile range']: 3,3-24,3). Na een mediane toediening van driemaal per week gedurende 21 maanden (IQR: 9,2-38,4) bedroegen de mediane serumspiegels van estriol in de chronische groep 5,5 pg/ml (IQR: 1,9-10,2).

Biotransformatie

Nagenoeg al het estriol (90%) wordt gebonden aan albumine in het plasma en in tegenstelling tot andere oestrogenen wordt estriol nauwelijks gebonden aan het SHBG (sexhormoon-bindende globuline). Het metabolisme van estriol bestaat voornamelijk uit conjugatie en deconjugatie tijdens de enterohepatische cyclus.

Eliminatie

Estriol, dat een metabool eindproduct is, wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine in de geconjugeerde vorm. Een klein gedeelte (ongeveer 2%) wordt met de faeces uitgescheiden, voornamelijk als ongeconjugerd estriol.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van de werkzame stof is lineair in functie van de dosis en de tijd.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, en reproductieve en ontwikkelings-studies duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Het carcinogene effect van estriol is niet onderzocht geweest in levenslange studies op knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Octyldodecanol, cetylpalmitaat, glycerol, cetylalcohol, stearylalcohol, polysorbaat 60, sorbitansteeraat, melkzuur, chloorhexidinedihydrochloride, natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking bevat een tube met 15 g vaginale crème en een applicator met CE-markering.
1 dosis = 0,5 mg estriol.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal en applicators dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE123873

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/1983

Datum van laatste verlenging: 25 september 2006

•

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2021