

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aacifemine 2 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 2 mg estriol.

Hulpstof met bekend effect:

Iedere tablet bevat maximaal 100 mg lactosemonohydraat. De hoeveelheid lactosemonohydraat bedraagt ongeveer 88,25 mg per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor oraal gebruik.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen 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 symptomen van oestrogeendeficiëntie:
4-8 mg per dag gedurende de eerste weken, gevolgd door een geleidelijke vermindering in functie van de symptomen, totdat een onderhoudsdosering is bereikt (bijvoorbeeld 1-2 mg per dag). De laagste werkzame dosis moet gebruikt worden. In geval van een langdurige behandeling bij vrouwen met een intacte uterus, is een controle van het endometrium of het gelijktijdig gebruik van een progestageen aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).
- Er dient tevens ter aanvulling ten minste 12 tot 14 dagen per maand/cyclus van 28 dagen een progestageen te worden toegediend. De enige progestagenen die worden aanbevolen zijn die welke goedgekeurd zijn in het kader van een gecombineerde behandeling met oestrogenen. Voor het gebruik van progestagenen wordt verwezen naar de informatie over het desbetreffende preparaat.
- Bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, wordt afgeraden de behandeling aan te vullen met een progestageen zonder voorafgaande diagnose van endometriose.

- Als pre- en postoperatieve therapie bij postmenopauzale vrouwen die een vaginale operatie moeten ondergaan:
4-8 mg per dag tijdens de 2 weken voorafgaand aan de operatie; 1-2 mg per dag tijdens de 2 weken na de operatie.
- Als diagnostische hulp in geval van een verdachte cervixuitstrijk:
2-4 mg per dag gedurende 7 dagen voorafgaand aan het nemen van het volgende uitstrijkje.

Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden ingenomen met wat water of een andere vloeistof, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

Het is belangrijk dat de totale dagdosering in één keer wordt ingenomen (zie rubriek 4.4).

Een gemiste dosis dient te worden ingenomen zodra dat wordt opgemerkt, tenzij het meer dan 12 uur te laat is. In het laatste geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en de volgende dosis op het normale tijdstip te worden ingenomen.

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).

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 er een verhoogd risico op endometriumhyperplasie en -kanker als gedurende langere perioden alleen oestrogenen worden toegediend. Het verhoogde risico op endometriumkanker dat is waargenomen bij patiënten die alleen oestrogenen gebruiken, is, afhankelijk van de behandelduur en gebruikte dosis oestrogenen, 2 tot 12 maal hoger dan bij patiënten die niet behandeld worden (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico nog minstens 10 jaar hoger.

Onder vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, kan toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per cyclus van 28 dagen of de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling het extra risico in verband met HST met alleen oestrogenen voorkomen.

Niet-gecompenseerde stimulatie door oestrogeen alleen kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resthaarden van endometriose. Daarom moet bij vrouwen die een hysterectomie voor endometriose hebben ondergaan, overwogen worden om een progestageen aan de oestrogeensuppletie therapie toe te voegen, als bekend is dat zij nog resthaarden van endometriose hebben.

Metrorragie of "spotting" kan optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. Als metrorragie of spotting optreedt na een bepaalde behandelingsperiode of als deze aanhouden na stopzetting van de behandeling, moet de oorzaak worden onderzocht door aanvullende onderzoeken uit te voeren, waaronder mogelijks een endometriumbiopsie om de aanwezigheid van een kwaadaardige endometriumtumor uit te sluiten.

Uit klinische studies is gebleken dat het gebruik van gespreide dagdosissen en het langdurig gebruik van hoge dosissen estriol (meer dan 8 mg per dag) kan leiden tot stimulatie van het endometrium. Bovendien heeft één epidemiologische studie aangetoond dat een langdurige behandeling met lage dosissen oraal 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.

Bij vrouwen met een intacte uterus moeten de volgende voorzorgen worden genomen:

- De totale dagdosis moet in één keer worden ingenomen.
- De patiënte moet weten dat zij een arts dient te raadplegen bij vaginale bloedingen. Vaginale bloedingen tijdens de behandeling moeten steeds onderzocht worden.
- Tijdens een langdurige behandeling moet het endometrium minstens jaarlijks gecontroleerd worden. Een andere mogelijkheid bestaat erin een progestageen toe te voegen, gedurende minstens 12-14 dagen van elke kalendermaand.

Het verhoogde risico op borstkanker dat in verband is gebracht met een gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling moet in acht worden genomen als men de beslissing neemt om het endometrium te controleren of een progestageen toe te voegen. Er zijn geen aanwijzingen dat een behandeling met alleen oraal estriol het risico op borstkanker verhoogt.

Borstkanker

Alle beschikbaar gegevens wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een belangrijk meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, en in het bijzonder de gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling, kan de mammografische dichtheid verhogen. Dit kan de radiologische detectie van borstkanker bemoeilijken.

Eierstokkanker

Eierstokkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Een belangrijk meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeenmonotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

- 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) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.
Zoals bij alle postoperatieve patiënten dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan profylactische maatregelen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie te verwachten is, dient overwogen te worden de HST zo mogelijk 4-6 weken vóór de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de patiënte weer volledig gemobiliseerd is
- 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.

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

Er zijn geen gegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies met betrekking tot bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekte die gecombineerde HST of HST met alleen oestrogenen hebben gekregen.

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

Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling en oestrogenmonotherapie worden 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.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

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 corticosteroïden 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.

ALAT-verhoging

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties werden behandeld met de combinatiebehandeling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, kwam een ALAT-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Daarnaast werd ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir een ALAT-verhoging waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen, zoals CHC's, gebruikten. Vrouwen die andere oestrogenen dan ethinylestradiol gebruikten, zoals estradiol, estriol en geconjugeerde oestrogenen, hadden een ALAT-verhoging die vergelijkbaar was met die van vrouwen die geen oestrogenen gebruikten. Maar vanwege het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen gebruikten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van Synapause en de combinatiebehandeling ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5.).

Aacifemine 2 mg, tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Hormonale contraceptiva met oestrogenen bleken de plasmaconcentratie van lamotrigine significant te verlagen bij gelijktijdige toediening vanwege inductie van lamotrigineglucuronidatie. Dit kan de controle over toevallen verzwakken. Hoewel de mogelijke interactie tussen de hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet werd bestudeerd, wordt een vergelijkbare interactie verwacht, die kan leiden tot een afname van de toevalscontrole bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken uitgevoerd met de HCV-combinatiebehandeling van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, met of zonder dasabuvir, kwamen verhogingen van ALAT-waarden met meer dan vijfmaal de normale bovengrens (LNS) aanzienlijk vaker voor bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Anderzijds vertoonden vrouwen die een andere vorm van oestrogeen gebruikten dan ethinylestradiol (bijvoorbeeld oestradiol, estriol of geconjugeerde oestrogenen) een toename in ALAT-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 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, met of zonder dasabuvir en ook de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

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 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).

De AACIFEMINE tabletten kunnen worden gebruikt voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen. Er worden geen postnatale gevolgen verwacht van een estrioltherapie omdat de toediening beëindigd wordt voor een eventuele inplanting.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Bijwerkingen zoals spotting of lichte bloedingen werden waargenomen bij sommige vrouwen in bepaalde studies met AACIFEMINE tabletten. Andere bijwerkingen die sporadisch optraden en vaak van voorbijgaande aard waren, waren cervicale hypersecretie, een spanning of pijn in de borsten, misselijkheid en vochtretentie.

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 en	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.

Risico op Borstkanker

Een tot tweemaal hoger risico op de diagnose borstkanker is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST hebben gebruikt.

Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.

Het risiconiveau is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).

Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0

*Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1 000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1 000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²)

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EUland verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

Studie WHI VS - extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar *	Risicoverhouding en CI 95%	Extra gevallen over een periode van 5 jaar per 1000 HST-gebruiksters (CI 95%)
Monotherapie CEE (geconjugeerde equine oestrogenen)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
CEE+MPA (medroxyprogesteronacetaat) en progestageen ‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

‡ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de aanvang van de studie, werd geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van de behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

* WHI-studie bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, waarin geen verhoogd risico op borstkanker werd waargenomen.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van HST met alleen oestrogeen niet aangeraden omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogeen en de oestrogeendosis, varieerde in epidemiologische onderzoeken het verhoogd risico op endometriumkanker tussen 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan behandeling met alleen oestrogeen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus kan dit verhoogd risico voorkomen. In de Million Women Study leidde het gebruik van gecombineerde (sequentiele of continue) HST gedurende een periode van vijf jaar niet tot een verhoogd risico op endometriumkanker (risicoverhouding van 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeenmonotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; CI 95% 1,31-1,56). Bij vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit

tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Langdurig gebruik van oestrogenmonotherapie en gecombineerde oestrogen-progestageen-HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom. In de WMS-studie resulteerde een HST van 5 jaar in 1 extra geval per 2500 gebruiksters.

Risico op veneuze trombo-embolie

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 (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding en CI 95%	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Alleen oraal oestrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Combinatie van oraal oestrogen-progestageen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Studie bij vrouwen zonder uterus

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd bij gebruiksters van een gecombineerde oestrogen-progestageen-HST die ouder dan 60 zijn (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogenmonotherapie en oestrogen-progestageentherapie 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 5 jaar gebruik.

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

*Er werd geen verschil 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 wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 en 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 wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 en 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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De acute toxiciteit van estriol bij dieren is erg laag. Toxische symptomen zijn daarom niet te verwachten indien een aantal tabletten tegelijkertijd worden ingenomen. In geval van acute overdosering 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

Na orale toediening wordt estriol snel en nagenoeg geheel geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.

Distributie

Maximale plasmaspiegels van ongeconjugeerd estriol worden bereikt binnen 1 uur na toediening. Na orale toediening van 8 mg estriol, bedraagt de C_{max} ongeveer 200 ng/ml, de C_{min} ongeveer 20 ng/ml en de $C_{gemiddeld}$ ongeveer 40 ng/ml.

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 ongeconjugeerd 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

Aardappelzetmeel, polyvidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Aacifemine tabletten dienen bewaard te worden bij 2°C - 30°C, afgeschermd van licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking bevat 1 of 3 blisterverpakkingen met 30 tabletten van 2 mg.

Op één kant van de tablet staat de tabletcode 'DG8'.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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

BE012686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:06/1973

Datum van laatste verlenging:25 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2024.