1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rewellfem 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor vaginaal gebruik bevat estradiolhemihydraat overeenstemmend met 10 microgram estradiol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor vaginaal gebruik.
Witte, ronde, filmomhulde tabletten, met “E” gedrukt in reliëf aan één zijde. De diameter van de tablet is ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rewellfem kan worden gebruikt door vrouwen met of zonder intacte baarmoeder.

Dosering

Vaginale infecties moeten behandeld worden voor het opstarten van de behandeling met Rewellfem.

De behandeling kan op eender welke dag worden gestart.

Begindosering
Een tablet voor vaginaal gebruik per dag gedurende twee weken.

Onderhoudsdosering
Een tablet voor vaginaal gebruik tweemaal per week.

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

Het wordt niet aanbevolen om progestageen toe te voegen aan producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen *binnen* het normale postmenopauzale interval blijft, zoals Rewellfem (zie rubriek 4.4 “Endometriumhyperplasie en –carcinoom”).

Als een patiënte een dosis is vergeten, moet deze worden toegediend zodra ze dit vaststeld. Het gebruik van een dubbele dosis moet worden vermeden.

Wijze van toediening

Rewellfem wordt intravaginaal toegediend als een lokale oestrogeenbehandeling met behulp van een applicator.

Hoe Rewellfem toe te dienen:

1. De applicator moet worden verwijderd uit de verzegelingsfolie.
2. Terwijl u het buisje vasthoudt, moet de plunjer van de applicator worden getrokken totdat deze tot stilstand komt. Eén tablet voor vaginaal gebruik moet stevig in de houder (brede kant) van de applicatorbuis worden geplaatst.
3. De applicator moet voorzichtig in de vagina worden ingebracht tot het punt waarop enige weerstand wordt gevoeld (8-10 cm).
4. Om de tablet voor vaginaal gebruik los te maken, moet de plunjer tot aan stilstand worden ingedrukt. De tablet zal direct aan de wand van de vagina blijven plakken. Ze zal er niet uitvallen als de patiënt opstaat of loopt.
5. Na elk gebruik, voorafgaand aan een volgend gebruik, moet de applicator worden gereinigd. Zowel de buis als de plunjer moeten worden gereinigd met een milde zeep en grondig worden afgespoeld met warm leidingwater. Zowel de buis als de zuiger moeten aan de lucht worden gedroogd op een schoon oppervlak (bijv. papieren handdoek).
6. De applicator moet worden gebruikt totdat de verpakking leeg is (18 of 24 keer) Daarna moet deze worden weggegooid bij het huishoudelijk afval.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker;
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Gekende 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 een voorgeschiedenis van leveraandoening, 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 een HST alleen worden opgestart 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 worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

Medisch onderzoek/opvolging
Voordat met hormonale therapie wordt gestart of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (met inbegrip van gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en waarschuwingen. Tijdens de behandeling wordt een regelmatig medisch onderzoek eveneens aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie "Borstkanker" hieronder). Onderzoeken, met inbegrip van geschikte beeldvormingsinstrumenten, bv. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening en aangepast aan de individuele klinische behoeften.
Het farmacokinetische profiel van Rewellfem toont aan dat er zeer lage systemische absorptie van estradiol is tijdens de behandeling (zie rubriek 5.2.), echter, daar dit een HST product is, moet het volgende overwogen worden, zeker bij langdurig of herhaald gebruik van dit product.

Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is
Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet opgevolgd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met oestrogenen, in het bijzonder:

- Leiomyoma (baarmoederfibromen) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bv. borstkanker bij familieleden in de 1ste graad;
- Hypertensie;
- Leveraandoeningen (bv. leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire verwikkelingen;
- Cholelithiasis;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematodes;
- Voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

Het farmacokinetische profiel van Rewellfem toont aan dat er zeer lage absorptie van estradiol is tijdens de behandeling (zie rubriek 5.2). Daarom is het heroptreden of verergering van bovengenoemde aandoeningen minder waarschijnlijk dan bij systemische oestrogeenbehandeling.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken
De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een contra-indicatie en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie;
- Significante stijging van de bloeddruk;
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en –carcinoom
Vrouwen met een intacte baarmoeder die reeds zijn behandeld via oestrogeenmonotherapie dienen extra zorgvuldig te worden onderzocht om overstimulatie/maligniteit van het endometrium uit te sluiten voordat de behandeling met Rewellfem wordt gestart.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van een systemische behandeling met oestrogenen alleen. Het wordt niet aanbevolen om progestageen toe te voegen aan producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale interval blijft, zoals Rewellfem.

Gedurende behandeling met 10 microgram estradiol tabletten voor vaginaal gebruik kan een minimale systemische absorptie voorkomen bij sommige patiëntes, vooral gedurende de eerste twee weken met eenmaal daagse toediening. Echter, de gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 (Cgem (0-24)) bleven op alle beoordeelde dagen bij alle patiëntes binnen het normale postmenopauzale interval (zie rubriek 5.2).

De veiligheid voor het endometrium bij langdurig (meer dan één jaar) of herhaaldelijk gebruik van lokaal vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom moet, bij herhaaldelijk gebruik, de behandeling minstens jaarlijks herzien worden, met extra aandacht voor enig symptoom van endometriumhyperplasie of – carcinoom.

In het algemeen geldt dat substitutietherapie met oestrogenen niet langer dan één jaar moet worden voorgeschreven zonder opnieuw een lichamelijk onderzoek, inclusief gynaecologisch onderzoek, uit te voeren. Als er op eender welk ogenblik bloedingen of spotting optreden gedurende de behandeling, dient de oorzaak te worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium te kunnen uitsluiten. De patiënte moet worden aangeraden contact op te nemen met haar arts in geval er bloedingen of spotting optreden tijdens de behandeling met Rewellfem.

Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in achtergebleven endometriosehaarden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer dit product wordt gebruikt bij vrouwen die omwille van endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, vooral indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

De volgende risico's zijn in verband gebracht met *systemische* HST en zijn in mindere mate van toepassing op producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik, waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale interval blijft. Ze moeten echter worden overwogen in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit product.

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.

Ovariumkanker
Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.
Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die *systemische* HST met alleen oestrogeen gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen 5 jaar van gebruik, en weer progressief afneemt na beëindiging van de behandeling.

Veneuze trombo-embolie
Systemische HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. De kans op een VTE is waarschijnlijker tijdens het eerste jaar van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiëntes met gekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en het gebruik van HST kan bijdragen aan dit risico. Daarom is HST gecontra-indiceerd bij deze patiëntes (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder meer het gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, belangrijke chirurgische ingrepen, verlengde immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematodes (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiëntes dienen profylactische maatregelen overwogen te worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas hervat worden nadat de vrouw weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder een persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zou screening aangeboden kunnen worden na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een beperkt deel van de trombofiele defecten worden geïdentificeerd bij screening).

Indien een trombofiel defect vastgesteld wordt; geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van trombose of indien het defect "ernstig" is (bv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie krijgen, dient een zorgvuldige afweging van de risico-batenbalans van het gebruik van HST te worden gemaakt.

Ingeval zich een VTE ontwikkelt na de aanvang van de behandeling, dient deze onderbroken te worden. Patiëntes moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij het optreden van mogelijke trombo-embolische symptomen (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire vaatziekten
Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens hebben geen verhoogd risico gevonden van coronaire vaatziekten bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een *systemische* behandeling met oestrogeen alleen gebruiken.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)
Systemische behandeling met oestrogeen alleen wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Aangezien het risico op een beroerte op basisniveau echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het totale risico op een ischemisch cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen
Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiëntes met een verminderde hart- of nierfunctie van dichtbij gevolgd worden.

Vrouwen met een voorafbestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig opgevolgd worden tijdens een oestrogeen- of een hormonale substitutietherapie, omdat zeldzame gevallen van een sterke toename van de plasmatriglyceriden die leidde tot pancreatitis, werden gerapporteerd tijdens oestrogeenbehandeling bij deze vrouwen.

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine-bindend globuline (TBG), leidend tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen (gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, *protein bound iodine*), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay) of de T3-spiegels (radio-immunoassay). De resine opname van T3 neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. De serumspiegels van andere bindingseiwitten, zoals het cortisol-bindend globuline (CBG, *cortisol binding globulin*) en het geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG, *sex hormone binding globulin*), kunnen ook toenemen, respectievelijk leidend tot de stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

De minimale systemische absorptie van estradiol, wanneer lokaal vaginaal toegediend (zie rubriek 5.2), leidt mogelijk tot minder uitgesproken effect op plasmabindingseiwitten dan systemisch toegediende hormonen.
HST verbetert de cognitieve functies niet. Er is enige indicatie in de WHI studie van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het innemen van een continue gecombineerde HST of oestrogeen aleen na de leeftijd van 65 jaar.

De intravaginale applicator kan in geringe mate een lokaal trauma veroorzaken, in het bijzonder bij vrouwen met ernstige vaginale atrofie.

De gegevens omtrent de risico's verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie, is het onwaarschijnlijk dat enig klinisch relevante geneesmiddelinteracties zich zullen voordoen met Rewellfem. Er moet echter rekening worden gehouden met interacties met andere lokaal toegepaste vaginale behandelingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Rewellfem is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Rewellfem een zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Tot dusver toonden resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogene of foetotoxische effecten aan.

Borstvoeding
Rewellfem is niet aangewezen tijdens de borstvoeding.

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

Geen bekend effect.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies:
Er zijn in klinische studies meer dan 673 patiëntes behandeld met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, waarvan er meer dan 497 patiëntes gedurende een periode tot 52 weken werden behandeld. Een klinisch onderzoek van 6 weken met Rewellfem, waarbij in totaal 430 patiëntes betrokken waren, bevestigde het uit de eerste klinische onderzoeken bekende bijwerkingenprofiel. Oestrogeen-gerelateerde bijwerkingen, zoals pijnlijke borsten, perifeer oedeem en postmenopauzale bloedingen, zijn gemeld met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, in zeer lage frequenties, vergelijkbaar met placebo. Als deze bijwerkingen optreden, treden zij naar alle waarschijnlijkheid alleen bij de aanvang van de behandeling op.

Hierna vindt u de waargenomen bijwerkingen met een hogere frequentie bij patiëntes behandeld met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik vergeleken met placebo en die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling.

Systeem/orgaanklasse	Vaak ≥1/100 ; <1/10	Soms ≥1/1,000 ; <1/100
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginale schimmelinfectie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Bloedvataandoeningen		Opvliegers Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloedingen, vaginale afscheiding of vaginaal ongemak	
Onderzoeken		Gewichtstoename

Post-marketing ervaring:
Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd bij patiëntes die werden behandeld met estradiol 25 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, waarbij een causaal verband als mogelijk wordt geacht. De frequentie van deze spontaan gemelde bijwerkingen is zeer zelden (<1/10.000 patiënte-jaren).

- Benigne, maligne en niet-gespecifieerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen): borstkanker, endometriumkanker;
- Immuunsysteemaandoeningen: systemische overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie/shock);
- Voedings- en stofwisselingsaandoeningen: vochtretentie;
- Psychische stoornissen: slapeloosheid;
- Zenuwstelselaandoeningen: verergerde migraine;
- Bloedvataandoeningen: diepe veneuze trombose;
- Maagdarmstelselaandoeningen: diarree;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: urticaria, erythemateuze huiduitslag, jeukende huiduitslag, genitale jeuk;
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vaginale irritatie, vaginale pijn, vaginisme, vaginale ulceratie;
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: niet-werkzaam geneesmiddel;
- Onderzoeken: gewichtstoename, verhoogde oestrogeenspiegel in het bloed.

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd geassocieerd met systemische oestrogeen-progestageenbehandeling. Aangezien risico-inschattingen gebaseerd zijn op systemische blootstelling, is het niet geweten hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen:

- Galblaasaandoeningen;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- Waarschijnlijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten in verband met systemische HST
De volgende risico's zijn in verband gebracht met een systemische HST en zijn in mindere mate van toepassing op producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik, waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale interval blijft.

Ovariumkanker
Gebruik van *systemische* 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 momenteel systemische HST gebruiken in vergelijking tot vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruikten, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 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 per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

Risico op veneuze trombo-embolie
Systemische HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3-maal hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het optreden van dit soort bijwerkingen is waarschijnlijker in de loop van het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies – bijkomend risico op VTE over een periode van 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 vrouwen die HST gebruikt hebben
Oraal oestrogeen alleen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Studie in vrouwen zonder baarmoeder

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident
Het gebruik van *systemische* HST is geassocieerd met een tot 1,5-maal hoger relatief risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagische beroerte is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.
Het relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of duur van het gebruik, maar het basisrisico is sterk afhankelijk van de leeftijd. Het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken zal stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI studies gecombineerd – bijkomend risico op ischemisch cerebrovasculair accident* over een periode van 5 jaar gebruik

Leeftijdscategorie (in jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 vrouwen die HST gebruikt hebben over een periode van 5 jaar
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

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

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:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Rewellfem is aangewezen voor intravaginaal gebruik en de estradioldosis is zeer laag. Een overdosis is daarom onwaarschijnlijk, maar als deze optreedt, moet de behandeling symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig. ATC-code: G03CA03

Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol.

Endogeen 17β-estradiol induceert en onderhoudt de primaire en secundaire vrouwelijke geslachtskenmerken. Het biologische effect van 17β-estradiol wordt teweeggebracht door een aantal specifieke oestrogeenreceptoren. Het steroïd-receptorcomplex is gebonden aan het cel-DNA en induceert de synthese van specifieke eiwitten.

De ontwikkeling van het vaginale epitheel is afhankelijk van oestrogenen. Oestrogenen verhogen het aantal oppervlakkige en intermediaire cellen en verlagen het aantal basale cellen in een vaginaal uitstrijkje.

Oestrogenen houden de vaginale pH rond de normale waarde (4,5), wat de normale bacteriële flora verbetert.

Behandeling van vaginale syptomen van oestrogeendeficiëntie: vaginaal toegediende oestrogenen verlichten de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter- studie met parallelgroep werd uitgevoerd gedurende 12 maanden om de werkzaamheid en veiligheid van estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik bij de behandeling van symptomen van postmenopauzale vaginale atrofie na te gaan.

Na 12 weken behandeling met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik toonde het verschil t.o.v. de start van de studie, in vergelijking met de placebobehandeling, significante verbeteringen aan bij de drie primaire eindpunten: de Vaginale Maturatie-Index en -Waarde, normalisatie van de vaginale pH en vermindering van de matige/ernstige urogenitale symptomen die door de vrouwen als het meest hinderlijk werden beschouwd.

De veiligheid met betrekking tot het endometrium bij behandeling met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik werd nagegaan in de voorgaand vermelde studie en in een tweede, open-label, multicenter-studie. In totaal ondergingen 386 vrouwen een endometriumbiopsie aan het begin en aan het einde van 52 weken behandeling. De incidentie van hyperplasie en/of carcinoom was 0,52% (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,06%, 1,86%), wat erop wijst dat er geen verhoogd risico is.

Een 6 weken durende placebogecontroleerde studie met oestradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik bevestigde een significante verbetering van de vaginale rijpingswaarde en een normalisering van de pH-waarde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Oestrogenen worden goed geabsorbeerd door de huid, de muceuze membranen en de gastro-intestinale tractus. Na vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd, waardoor first-pass-metabolisme wordt omzeild.

Een monocentrische, gerandomiseerde, open label studie met parallelgroep en meervoudige dosering werd gedurende 12 weken uitgevoerd om de mate van systemische absorptie van estradiol te beoordelen na toediening van de estradiol 10 microgram tablet. Patiëntes kregen na randomisatie 1:1 ofwel een 10 microgram ofwel een 25 microgram estradiol tablet voor vaginaal gebruik. De plasmaconcentraties aan estradiol (E2), oestron (E1) en oestronsulfaat (E1S) werden vastgesteld. De $AUC_{(0-24)}$ voor plasmaconcentraties van E2 nam bijna evenredig toe na de toediening van 10 microgram en 25 microgram estradiol tablet voor vaginaal gebruik. De $AUC_{(0-24)}$ wees op hogere systemische estradiolconcentraties voor de 10 microgram E2 tablet in vergelijking met het begin van de studie op behandelingsdag 1, 14 en 83, wat statistisch significant was op dag 1 en 14 (tabel 1). De gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 ($C_{gem\ (0-24)}$) bleven op alle beoordeelde dagen echter bij alle patiëntes binnen het normale postmenopauzale interval. De gegevens van dag 82 en 83 wijzen erop dat er in vergelijking met het begin van de studie geen cumulatief effect optreedt tijdens de tweemaal wekelijkse onderhoudstherapie.

Tabel 1 Waarden van farmacokinetische parameters voor plasmaconcentraties van estradiol (E2): estradiol 10 microgram tablet voor vaginaal gebruik

	$AUC_{(0-24)}$ pg·h/ml (geom. gem.)	$C_{gem\ (0-24)}$ pg/ml (geom. gem.)
Dag -1	75,65	3,15
Dag 1	225,35	9,39
Dag 14	157,47	6,56
Dag 82	44,95	1,87
Dag 83	111,41	4,64

De concentratie oestron en oestronsulfaat waargenomen na 12 weken toediening van estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik was niet hoger dan de concentraties bij het begin van de studie, wat wil zeggen dat er geen accumulatie van oestron of oestronsulfaat werd waargenomen.

Een verdere 14-daagse farmacokinetische studie met Rewellfem bevestigde deze resultaten.

Distributie
De verdeling van exogene oestrogenen is vergelijkbaar met die van endogene oestrogenen. Oestrogenen zijn sterk verdeeld in het lichaam en worden doorgaans in hogere concentraties aangetroffen in de doelorganen van de geslachtshormonen. De in het bloed circulerende oestrogenen zijn voor het merendeel gebonden aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine.

Biotransformatie
Exogene oestrogenen worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogene oestrogenen. De metabole transformaties vinden voornamelijk in de lever plaats. Estradiol wordt reversibel omgezet in oestron, en beide stoffen kunnen worden omgezet in estriol, wat de belangrijkste metaboliet is die wordt uitgescheiden via de urine. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een aanzienlijk deel van de circulerende oestrogenen als sulfaatconjugaten, met name oestronsulfaat, wat dient als circulerend reservoir voor de vorming van actievere oestrogenen.

Eliminatie
Estradiol, oestron en estriol worden samen met glucuronide- en sulfaatconjugaten uitgescheiden in de urine.

Speciale patiëntengroepen
De mate van systemische absorptie van estradiol tijdens behandeling met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik is alleen beoordeeld bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 60-70 jaar (gemiddelde leeftijd 65,4 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

17β-estradiol is een goed gekende stof. Niet-klinische studies leverden naast de gegevens die reeds zijn vermeld in de andere rubrieken van de SKP geen aanvullende gegevens op die relevant zijn voor de klinische veiligheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De doordrukstrips in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rewellfem 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen, vergezeld van een applicator die afzonderlijk in folie is verpakt.

Verpakkingsgroottes:
18 of 24 tabletten voor vaginaal gebruik met 1 applicator in elke doos.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Er wordt verwacht dat 17β-estradiol waarschijnlijk een risico zal vormen voor het aquatisch milieu, voornamelijk voor de vispopulatie.
Zie rubriek 4.2 voor instructies voor het reinigen en verwijderen van de applicator.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
Boedapest H-1103
Hongarije

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

BE571715

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/10/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2025