

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

System 50 microgram/24h, pleisters voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 3,10 mg estradiol onder de vorm van 3,20 mg estradiolhemihydraat.

Elke pleister voor transdermaal gebruik geeft 50 microgram estradiol per 24 uur af.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, of bij vrouwen die een ovariëctomie ondergingen.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico van toekomstige breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose (zie rubriek 4.4).

Een behandeling met System in monotherapie is enkel aangewezen bij patiënten zonder uterus. Bij patiënten met een uterus *in situ* moet de oestrogeen behandeling aangevuld worden met de sequentiële toediening van een progestageen ter vermindering van het risico op endometriumhyperplasie en kanker (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

4.2.1 Dosering

System wordt meestal **cyclisch** gebruikt. Een **continue** behandeling wordt aanbevolen bij vrouwen bij wie een hysterectomie werd uitgevoerd of waarbij tijdens de therapievrije week van de cyclische behandeling ernstige climacteriële symptomen optraden.

De cyclische behandeling

De System pleister voor transdermaal gebruik dient tweemaal per week te worden aangebracht. Elke pleister voor transdermaal gebruik wordt gedurende 3 à 4 dagen continu gedragen en na deze periode onmiddellijk vervangen door een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik.

Een behandeling gedurende 3 weken (= 6 applicaties) wordt gevolgd door 7 dagen zonder behandeling. Tijdens deze pleistervrije week kan een vaginale bloeding optreden.

Gewoonlijk wordt de therapie aangevuld met een progestageen gedurende de laatste 12 tot 14 dagen (d.w.z. beginnend op dag 8 tot 10 van de cyclus) van de 21 dagen cyclus, behalve bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen.

⇒ **2 à 3 pleisters voor transdermaal gebruik zonder tablet, 3 à 4 pleisters voor transdermaal gebruik met elke dag een tablet, 7 dagen zonder pleister voor transdermaal gebruik en zonder tabletten.**

week 1							week 2							week 3							week 4							week 1						
☐	☐						☐	☐							☐	☐								☐	☐									
							●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●											

☐ = nieuwe pleister voor transdermaal gebruik aanbrengen

Samenvatting van de Productkenmerken

- = inname tablet met een progestageen (bij gebruik gedurende 12 dagen)
- = extra inname tablet met progestageen (bij gebruik gedurende 13 of 14 dagen)

De continue behandeling

Tijdens deze continue behandeling wordt de pleister voor transdermaal gebruik voortdurend gebruikt.

Het progestageen wordt toegediend gedurende 12 tot 14 opeenvolgende dagen van elke maand, behalve bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen.

⇒ **steeds een pleister voor transdermaal gebruik en 12 tot 14 opeenvolgende dagen van elke maand een tablet**

Maand 1												Maand 2			
□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

- = nieuwe pleister voor transdermaal gebruik aanbrengen
- = inname tablet met een progestageen (bij gebruik gedurende 12 dagen)
- = extra inname tablet met progestageen (bij gebruik gedurende 13 of 14 dagen)

Zowel bij de cyclische als bij de continue behandelingsmethode treedt gewoonlijk na het beëindigen van de progestageentherapie een onttrekkingsbloeding op.

In geval van hysterectomie zal de arts beslissen over het al dan niet toedienen van een progestageen. Behalve bij een antecedent van gediagnosticeerde endometriose is het niet aangeraden een progestageen te associëren bij gehysterectomiseerde vrouwen.

Voor de behandeling van climacterische klachten moet men steeds de laagst effectieve dosis gebruiken voor een zo kort mogelijke tijd; men moet regelmatig (om de 6 maanden) nakijken of de dosis niet verlaagd kan worden en of de behandeling gestopt kan worden.

Voor de onderhoudstherapie moet men altijd de laagste dosis gebruiken die nog effect heeft. De behandeling mag alleen worden verdergezet zolang het gunstig effect van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's van HST.

Indien een pleister voor transdermaal gebruik vergeten werd, moet zo snel mogelijk een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik opgekleefd worden. De normale wisseldag blijft echter behouden. Het vergeten van een dosis verhoogt de mogelijkheid van spotting en bloeding.

Overschakelen van een andere oestrogeenbevattende substitutie therapie naar System kan op elk ogenblik van de behandeling.

Bij overschakeling van een orale oestrogeentherapie naar System pleisters voor transdermaal gebruik dient een wash-out periode van 1 week te worden gerespecteerd.

4.2.2 Wijze van toediening

De pleister voor transdermaal gebruik moet onmiddellijk worden gebruikt na opening van het zakje. Een deel van de beschermstrook moet verwijderd worden. (De beschermstrook is aluminiumkleurig - de pleister voor transdermaal gebruik is doorzichtig!) Het blootgestelde deel van de pleister voor transdermaal gebruik moet worden aangebracht op het gekozen lichaamsoppervlak door de pleister voor transdermaal gebruik van de rand tot in het midden

Samenvatting van de Productkenmerken

op het lichaam te kleven; kreuken van de pleister voor transdermaal gebruik moet vermeden worden. Vervolgens moet het tweede deel van de beschermstrook verwijderd worden en de rest van de pleister voor transdermaal gebruik op het lichaam worden gekleefd. Opnieuw moet kreuken van de pleister voor transdermaal gebruik vermeden worden. De handpalm wordt gebruikt om de pleister voor transdermaal gebruik op de huid te kleven en om de pleister voor transdermaal gebruik op huidtemperatuur te brengen. Dit optimaliseert het klevend vermogen van de pleister voor transdermaal gebruik. Tijdens het aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik moet men zoveel mogelijk vermijden de kleeflaag met de vingers aan te raken.

Om de pleister voor transdermaal gebruik te verwijderen neemt men de rand van de pleister voor transdermaal gebruik tussen beide vingers en trekt men de pleister voor transdermaal gebruik geleidelijk van de huid (zie rubriek 6.6).

Kleefstof achtergebleven op de huid na wegnemen van de pleister voor transdermaal gebruik kan verwijderd worden door wassen met water en zeep of door de kleefstof er af te wrijven met de vingers.

OPMERKINGEN

- De huid waarop de pleister voor transdermaal gebruik wordt aangebracht moet droog, schoon en intact zijn.
- Crèmes, lotions of poeders kunnen de oorzaak zijn van een verminderde kleefkracht van de pleister voor transdermaal gebruik.
- De pleister voor transdermaal gebruik wordt best op een plaats gekleefd die weinig plooien vormt tijdens het bewegen zoals de buik, bovenbeen, rug, ... maar nooit op de borst kleven!
- Een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik mag niet onmiddellijk op dezelfde plaats op de huid worden gekleefd.
Er moet minstens een tijdspanne van 1 week zijn tussen 2 applicaties van een pleister voor transdermaal gebruik op dezelfde plaats.
- Het lichaamsdeel waarop de pleister voor transdermaal gebruik werd gekleefd mag niet aan direct zonlicht worden blootgesteld.
- Met een goed opgekleefde pleister voor transdermaal gebruik mag men een douche of bad nemen. Indien de pleister voor transdermaal gebruik zou loslaten, kan hij nadien weer op de droge huid gekleefd worden. Vooraleer gebruik te maken van een sauna wordt aangeraden de pleister voor transdermaal gebruik te verwijderen en onmiddellijk erna een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik te kleven.
- Indien de pleister voor transdermaal gebruik is losgekomen en hierdoor verloren of onbruikbaar is, dan dient hij te worden vervangen door een nieuwe pleister voor transdermaal gebruik. De normale wisseldag blijft echter behouden.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; verleden van borstkanker;
- Aanwezigheid of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Onbehandelde atypische endometriumhyperplasie;
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Verleden van veneuze trombo-embolieën of huidige veneuze trombo-embolieën (diep veneuze trombose, longembolie);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoeningen (cerebrovasculair accident, angina pectoris, myocardinfarct);
- Bekende trombofiele aandoeningen (zoals proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Porfyrie;

Samenvatting van de Productkenmerken

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van post-menopauzale 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.

Het bewijs wat betreft de risico's die verband houden met HST bij de behandeling van vroegtijdige menopauze is beperkt. Als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen is het echter mogelijk dat bij deze vrouwen de baten-risico balans positiever is dan bij oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

- Voordat met de System therapie 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 behandelperiode worden geregeld controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige (zie verder paragraaf 'Borstkanker') moeten raadplegen. Periodiek onderzoek, met inbegrip van mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische individuele behoeften.

Aandoeningen waarbij controle 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 extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met System, in het bijzonder bij:
 - Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose;
 - De aanwezigheid van risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (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 hormoonsuppletie therapie 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;

Samenvatting van de Productkenmerken

- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

Endometriumhyperplasie en carcinoom

- Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumkanker bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico tenminste 10 jaar verhoogd.
- De cyclische toevoeging van een progestageen gedurende ten minste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling aan vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten. Een dergelijke sequentiële behandeling met oestrogeen/oestrogeen + progestageen leidt bij de meeste vrouwen tot cyclische bloedingen.
- Voor pleisters voor transdermaal gebruik met een dosering van meer dan 50 microgram per dag is de endometriële veiligheid van de toegevoegde progestagenen niet aangetoond.
- Doorbraakbloedingen en spotting kunnen voorkomen gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om maligniteit uit te kunnen sluiten.
- Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden moet toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie worden overwogen bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, indien bekend is dat er residuele endometriosehaarden aanwezig zijn.

Borstkanker

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op borstkanker wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken en mogelijk ook wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling

- Zowel een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, de Women's Health Initiative (WHI) Study, als epidemiologische studies hebben consistent een verhoogd risico op borstkanker aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken. Het verhoogde risico wordt na ongeveer 3 jaar gebruik zichtbaar (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie

- In de WHI-studie vond men geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observatieve studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de

Samenvatting van de Productkenmerken

diagnose van borstkanker gerapporteerd dat substantieel lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

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

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie 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

- HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. een diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST dan hierna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of bekende trombofiele status hebben een verhoogde kans op VTE. HST kan dit risico nog verhogen.
- Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn: het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²); zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varices 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 is te verwachten, dient overwogen te worden de HST zo mogelijk 4 tot 6 weken vóór de ingreep te onderbreken en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.
- Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als aandoening ‘ernstig’ is (bijv antitrombine, proteïne S of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.
- Bij vrouwen die reeds 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 toediening van de medicatie 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 (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

- Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling:

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekten op *baseline* sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageen gebruik erg laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen met het ouder worden.

Oestrogeen monotherapie:

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire hartziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeen monotherapie gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

- Oestrogeen-progestageen combinatietherapie en oestrogeenmonotherapie worden geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op ischemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of in de loop van de tijd vanaf de menopauze. Vermits het risico op een beroerte bij aanvang echter sterk leeftijdsgebonden is, zal het algemene risico op een beroerte met de leeftijd stijgen bij vrouwen die HST gebruiken (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

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

- 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 van de plasmatriglyceriden leidend tot pancreatitis werd gerapporteerd.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine bindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend totaal schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of radio-immunoassay) of T3 spiegels (radio immunoassay). De opname van T3-resine neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook toenemen in het serum, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

- HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die met een behandeling zijn gestart van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten op een leeftijd van boven de 65 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van inductoren van geneesmiddel metaboliserende enzymen, met name cytochroom-P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bv. barbituraten, fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine en meprobamaat) en anti-infectieuze middelen (bv. rifampicine, rifabutine, bosentan en bepaalde niet-nucleoside reverse transcriptase inhibitoren zoals nevirapine en efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitoren van cytochroom P450 iso-enzymen, hebben juist een inducerend effect wanneer ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Fytotherapeutische preparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen het metabolisme van oestrogenen induceren.

Bij transdermale toediening wordt het *first-pass* effect in de lever vermeden en daarom kunnen transdermaal toegediende oestrogenen minder beïnvloed worden door enzyminducerende stoffen dan orale hormonen.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) leiden tot een verminderd effect en onvoorziene bloedingen.

Van orale contraceptiva die oestrogeen bevatten werd aangetoond dat, indien ze samen met lamotrigine worden toegediend, ze de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen door een inductie van de glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de beheersing van epilepsieaanvallen verminderen. Alhoewel de mogelijke interactie tussen hormonale substitutietherapie die oestrogeen bevat en lamotrigine niet bestudeerd is, kan een gelijkaardig effect verwacht worden. Dit kan leiden tot een vermindering van de beheersing van epilepsieaanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk innemen. Daarom kan een dosis-aanpassing van lamotrigine noodzakelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

System is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens een behandeling met System dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Tot dus ver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor de beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

System is niet aangewezen tijdens de lactatieperiode.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van System werd onderzocht bij 2584 vrouwen die deelnamen aan 15 klinische studies en minstens één toediening van System kregen. In 8 van de 15 klinische studies werd aan deze vrouwen ook gevraagd naar tekenen en symptomen op de toedieningsplaats (N=1739 vrouwen). Op basis van de veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 5\%$) (met het incidentiepercentage): rash op de toedieningsplaats (20,8%), jeuk op de toedieningsplaats (19,8%), erytheem op de toedieningsplaats (8,5%), hoofdpijn (7,8%) en borstpijn (6,6%).

Samenvatting van de Productkenmerken

De volgende tabel toont de bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van System uit klinische studies en van postmarketing gegevens, met inbegrip van de hierboven gemelde bijwerkingen. De getoonde frequentie categorieën zijn gebaseerd op de volgende definities:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie categorie				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Genitale candidiasis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Borstkanker	Endometriumkanker
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid		
Psychische stoornissen		Zwaarmoedige stemming			
Zenuwstelselaandoeningen		Migraine, duizeligheid, hoofdpijn		Epilepsie	Cerebrovasculair accident
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen				Trombose	Diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen					Longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn, diarree, nausea	Flatulentie	Abdominale distensie	

Samenvatting van de Productkenmerken

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie categorie				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen				Cholelithiase	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, rash			Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	Myalgie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Borstpijn, metrorragie	Borstvergroting, dysmenorroe		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Jeuk op de toedieningsplaats*, rash op de toedieningsplaats*	Pijn, erytheem op de toedieningsplaats*, oedeem op de toedieningsplaats*, toedieningsplaatsreactie	Oedeem, gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem		
Onderzoeken		Verhoogd gewicht			

* Tekenen/ symptomen waar specifiek naar werd gevraagd (opgetekend als ja/nee) in 8 klinische studies met System.

Risico op borstkanker

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde oestrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Voor gebruiksters van de oestrogeen monotherapie is het verhoogd risico substantieel lager dan voor gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De grootte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI) en de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn hieronder gepresenteerd.

Million Women study (MWS) – geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Extra gevallen per 1000 niet-HST gebruiksters over een periode van 5 jaar*	Risico ratio#	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
Oestrogeen mono HST			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 - 3)
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST			
50-65	9-12	1,7	6 (5 - 7)

Overall risico ratio. De risico ratio is niet constant maar zal toenemen bij een langere gebruiksduur.

* Afgeleid van *baseline*frequenties in ontwikkelde landen.

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

VS WHI studies – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI)	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
CEE oestrogeen mono HST			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA combinatie oestrogeen-progestageen HST ≠			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

≠ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

* WHI-studie in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom 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 oestrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeen monotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies

Samenvatting van de Productkenmerken

tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de oestrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de *Million Women Study* nam het risico op endometriumkanker niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continu) HST (RR van 1,0 (0,8-1,2)).

Risico op ovariumcarcinoom:

Gebruik van oestrogeen monotherapie 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; 95% CI 1,31-1,56). Voor 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.

Risico op veneuze trombo-embolie:

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

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
Orale oestrogeen mono HST*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
Orale combinatie oestrogeen-progestageen HST			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie in vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten:

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident:

- Het gebruik van oestrogeen monotherapie en combinatie oestrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.
- Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico op *baseline* sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* gedurende 5 jaar gebruik

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

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

Andere bijwerkingen die geassocieerd worden met behandeling met een oestrogeen/progestageen behandeling:

- Ziekten van de galblaas.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Waarschijnlijke dementie boven de leeftijd van 65 jaar (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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be).

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies toonden geen risico op acute bijwerkingen aan bij onopzettelijke inname van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Overdosering is weinig waarschijnlijk bij deze vorm van toediening. Symptomen die kunnen optreden bij een overdosering bij sommige vrouwen zijn een onprettig gevoel in de borsten, nausea, braken, doorbraakbloedingen, abdominale krampen en/of een opgeblazen gevoel. Er is geen specifiek antidotum en behandeling is symptomatisch. De pleister(s) voor transdermaal gebruik moet(en) verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Systen pleisters voor transdermaal gebruik bestaan uit een transparante folie en een kleeflaag die door een afneembare strook wordt beschermd. Deze kleeflaag doet niet alleen dienst als reservoir van de werkzame stof maar controleert eveneens de gereguleerde afgifte. De galenische vorm zorgt voor een gereguleerde afgifte van estradiol: na penetratie doorheen de huid komt estradiol rechtstreeks in de circulatie terecht en kan het naar de targetorganen worden getransporteerd.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oestrogenen
ATC-code: G03CA03

Oestradiolhemihydraat:

Het actieve bestanddeel oestradiol is chemisch en biologisch identiek aan het endogene menselijke oestradiol. Het is een substituuut voor het verlies van oestrogeenproductie bij menopauzale vrouwen en verlicht de symptomen van de menopauze. Oestrogenen voorkomen botverlies na de menopauze of na een ovariëctomie.

Informatie over klinische studies:

Een verlichting van de menopauzale symptomen werd in de eerste weken van de behandeling met System bereikt.

In een prospectieve, dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde studie gedurende 12 weken bij vrouwen in de menopauze die ten minste 8 matig tot ernstige flushes kregen per dag, werd er met System een statistisch significante daling van matig tot ernstige flushes en een daling van het totaal aantal flushes per dag gezien in vergelijking met placebo. De behandeling met System gaf een vermindering in de frequentie van het totaal aantal flushes van 86% ten opzichte van 55% bij placebo. Een daling van het gemiddeld aantal milde, matige en ernstige flushes werd gezien van baseline tot week 12 in de behandelingsgroep. Het aantal personen dat geen symptomen meer rapporteerden van week 9 tot 12 bedroeg 38 % bij de System-behandelingsgroep ten opzichte van 5 % met placebo.

Tijdens een 1 jaar durende open-label studie, werd een regelmatige onttrekkingsbloeding gezien bij > 60 % van de vrouwen met een gemiddelde duur van 4 dagen. De onttrekkingsbloeding begon meestal na ten minste 7 dagen behandeling met progestagenen. Doorbraakbloedingen en/of spotting kwam voor bij < 5 % van de vrouwen.

Preventie van osteoporose:

Het tekort aan oestrogenen als gevolg van de menopauze gaat gepaard met een toenemende botturnover en een daling van de botmassa. Voor de preventie van osteoporose bij vrouwen met een toegenomen gevaar voor toekomstige osteoporose, moet de behandeling dan ook zo snel mogelijk na het begin van de menopauze worden ingesteld. Het effect van oestrogenen op de minerale botdensiteit (*Bone Mineral Density* of BMD) is dosisafhankelijk, maar het verband is niet lineair. De bescherming lijkt doeltreffend te zijn, zolang de behandeling wordt voortgezet. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa teloor met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.

In een twee jaar durende placebogecontroleerde klinische studie met System, was de toename van de minerale botdensiteit (BMD) ter hoogte van de lumbale wervelzuil $4,46 \pm 4,04\%$ (gemiddelde \pm SD).

Het percentage vrouwen dat de BMD-waarde in de lumbale wervelzuil kon behouden of verbeteren bedroeg 84%.

System had ook een effect op de BMD ter hoogte van de heup. De toename van de BMD ter hoogte van de femurhals was $1,26 \pm 2,86\%$. Het percentage vrouwen dat de BMD-waarde ter hoogte van de femurhals kon behouden of verbeteren bedroeg 65 %. In de totale heup was de toename van de BMD $2,17 \pm 2,33\%$. Het percentage vrouwen dat de BMD-waarde in de totale heup kon behouden of verbeteren bedroeg 93%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vier uur na aanbrengen van een System pleister voor transdermaal gebruik op de huid is de serumestradiolspiegel (gemeten met de DPC Double Antibody Kit) gestegen van een gemiddelde basiswaarde van ongeveer 6 pg/ml naar een gemiddelde van 16 pg/ml. Meting van de serumestradiolspiegels, 10 uur na aanbrengen van de pleister voor transdermaal gebruik, geeft gemiddelde serumspiegels van 28 pg/ml, de piekwaarde bedroeg ongeveer 34 pg/ml. De estradiolplasmawaarden blijven verhoogd tot het einde van de applicatieduur (96 uur). Vierentwintig uur na verwijderen van de pleister voor transdermaal gebruik bereiken de serumestradiolspiegels terug de basiswaarde.

In de lever wordt estradiol geoxideerd tot het farmacologisch minder actieve estron dat op zijn beurt wordt gehydrateerd met de vorming van estriol. Estradiol en estron kunnen in de lever in elkaar worden omgezet. Estron ondergaat een enterohepatische cyclus. Ze worden voornamelijk, geconjugeerd als conjugaten met glucuroniden of sulfaten, via de urine

Samenvatting van de Productkenmerken

uitgescheiden. Estradiol wordt vrij vlug uit het plasma geëlimineerd; de eliminatie halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 uur. In tegenstelling tot orale preparaten is de estradiol/estron ratio gedurende het gebruik van System lager dan 2, gelijkaardig aan de ratio in postmenopauzale vrouwen.

De metabole "clearance" wordt geschat op ongeveer 900 l/m²/dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Klevende laag: acrylaat vinylacrylaat copolymeer duro-tak 280-2287, guar gom (E412).

Bescherm laag: Hostaphan MN 19 polyethyleen terephthalaat (PET) folie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het aanbrengen van crèmes, lotions of poeders op de huid waar de pleister voor transdermaal gebruik zal worden aangebracht kan de oorzaak zijn van een verminderde kleefkracht van de pleister voor transdermaal gebruik.

6.3 Houdbaarheid

System heeft een houdbaarheidstermijn van 2 jaar.

Het preparaat kan gebruikt worden tot de vervaldatum vermeld op de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

System is een pleister voor transdermaal gebruik met gereguleerde afgifte - een transdermaal therapeutisch systeem of kortweg TTS - voor toediening op de huid. De System pleister voor transdermaal gebruik bevat 3,10 mg estradiol onder de vorm van 3,20 mg estradiol

hemihydraat en heeft een oppervlakte van 16 cm². Verpakking met 6, 24 of 26 pleisters voor transdermaal gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik moeten worden dubbelgevouwen en vervolgens weggegooid worden bij het huisvuil (spoeel geen gebruikte pleisters voor transdermaal gebruik door het toilet).

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

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 156204

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

9 december 1991

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22/03/2017

Samenvatting van de Productkenmerken

Datum van goedkeuring van de tekst:
20/06/2017