

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

System 50, pleisters voor transdermaal gebruik 50 microgram/24 uur
System 75, pleisters voor transdermaal gebruik 75 microgram/24 uur
System 100, pleisters voor transdermaal gebruik 100 microgram/24 uur

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

System 50 bevat 3,2 mg estradiol per pleister van 16 cm²;
System 75 bevat 4,8 mg estradiol per pleister van 24 cm²;
System 100 bevat 6,4 mg estradiol per pleister van 32 cm²;
met een gemiddelde afgifte van respectievelijk 50, 75 en 100 microgram/24 uur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.
- Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. System dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient als aanvangs- en onderhoudsdosering consequent de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook rubriek 4.4).

De behandeling dient te worden begonnen met System 50. In het verdere belang van de therapie moet de dosering individueel worden aangepast.

Als na een behandeling gedurende 2 tot 3 weken met tweemaal per week één System 50 pleister de symptomen van oestrogeendeficiëntie niet blijken te zijn opgeheven, moet een hogere dosis gegeven worden.

- Bij vrouwen met een uterus:

Bij vrouwen met een intacte uterus dient men de behandeling met System aan te vullen met een therapie met progestagenen om de ontwikkeling van een oestrogeengestimuleerde hyperplasie van het endometrium te voorkomen (zie ook rubriek 4.4).

Twee behandelingschema's kunnen worden toegepast:

De cyclische behandeling

21 dagen behandeling, gevolgd door een periode van 7 dagen zonder behandeling. De oestrogeenbehandeling dient per cyclus gedurende de laatste 12-14 dagen achtereen (d.w.z.

beginnend op dag 8 of 10 van de cyclus) met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de behandelingsvrije periode. De System-pleister dient tweemaal per week te worden aangebracht: elke pleister wordt continu gedragen en onmiddellijk vervangen door een nieuwe pleister.

De continue sequentiële behandeling

Het oestrogeen wordt continu toegediend. Binnen elke cyclus van 28 dagen dient de oestrogeenbehandeling gedurende 12-14 dagen achtereen met een progestageen te worden gecombineerd. Een onttrekkingsbloeding kan optreden tijdens de periode dat het oestrogeen wordt gecombineerd met een progestageen.

De System-pleister dient tweemaal per week te worden aangebracht: elke pleister wordt continu gedragen en onmiddellijk vervangen door een nieuwe pleister.

Tijdens de continue behandeling wordt de pleister voortdurend gedragen.

- Vrouwen zonder uterus:

Tenzij er een voorgeschiedenis van endometriose bestaat, wordt bij vrouwen zonder uterus de additionele toediening van progestagenen niet aanbevolen.

Wanneer een pleisterwisseling is gemist, dient de gemiste pleister zo spoedig mogelijk aangebracht te worden. De normale wisseldag blijft echter behouden. Het vergeten van een pleister kan de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhogen.

Wijze van toediening

Aanwijzingen voor de patiënt betreffende de juiste manier om een System-pleister op te plakken.

- De pleister moet meteen gebruikt worden na openen van een zakje.
- De twee delen van de beschermlaag kunnen gemakkelijk worden verwijderd bij de S-vormige inkerving in het midden. (De beschermlaag is aluminiumkleurig - de pleister is doorzichtig). Verwijder eerst één helft van de beschermlaag.
- Breng het plakkende deel van de pleister aan op de huid van de rand naar het midden; vermijd rimpels in de pleister. Verwijder nu de tweede helft van de beschermlaag en breng de andere helft van de pleister aan. Vermijd opnieuw rimpels in de pleister. Gebruik de handpalm om de pleister te verwarmen en gedurende tenminste 10 seconden op de pleister te drukken om de pleister op huidtemperatuur te brengen. Zo is de plakkracht optimaal.
- Tijdens het aanbrengen van de pleister moet men zoveel mogelijk vermijden de plaklaag met de vingers aan te raken om een optimale hechting te garanderen.
- De huid waarop de pleister wordt aangebracht, moet droog en schoon zijn en mag niet dun, geïrriteerd of beschadigd zijn.
- De pleister wordt het best op een plaats op het lichaam geplakt die weinig plooien vormt tijdens het bewegen, zoals de buik, het bovenbeen, de bil of de lage rugstreek. Nooit op de borst plakken!
- Een nieuwe pleister dient op een andere plaats dan de vorige pleister te worden geplakt.
- Het lichaamsdeel waarop de pleister zich bevindt, mag niet aan direct zonlicht worden blootgesteld.
- Met een goed opgeplakte pleister mag men een douche of een bad nemen. Indien de pleister zou loslaten, kan hij nadien weer op de droge huid worden geplakt.
- Indien de pleister is losgekomen en wordt verloren of onbruikbaar is, dan dient hij te worden vervangen door een nieuwe pleister. De normale wisseldag blijft echter behouden.
- Een onprettig gevoel in de borsten en/of doorbraakbloedingen zijn gewoonlijk tekenen dat de dosis te hoog is en verlaagd moet worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Aanwezigheid of verdenking van mammacarcinoom; verleden van mammacarcinoom.

- Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium.
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4).
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct).
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / follow-up

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts moeten raadplegen (zie paragraaf Mammacarcinoom hieronder).

Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

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 zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met System, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterusmyomen) of endometriose.
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder).
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (bijv. mammacarcinoom bij eerstegraads familielid).
- Hypertensie.
- Leveraandoening (bijv. leveradenoom).
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen.
- Cholelithiasis.
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn.
- Systemische lupus erythematoses.
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder).
- Epilepsie.
- Astma.
- Otosclerose.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

Hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden 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 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 endometriumcarcinoom 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.
- Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.
- Voor pleisters 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 een maligniteit uit te kunnen sluiten.
- Het gebruik van oestrogeenpreparaten kan leiden tot premaligne of maligne degeneratie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden dient toevoeging van progestagenen aan oestrogeensuppletie therapie overwogen te worden bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

Mammacarcinoom

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken of 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 Study (WHI), als een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies hebben consistent een verhoogd risico op mammacarcinoom aangetoond bij vrouwen die een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken. Het verhoogde risico wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik zichtbaar (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie:

In de WHI-studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationale studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de diagnose van mammacarcinoom gerapporteerd dat lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote 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.

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), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematoses (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen 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 de aandoening "ernstig" is (bijv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.
- Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.
- 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 (bijvoorbeeld: 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 in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij 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)

- Gecombineerde oestrogeen-progestageen therapie en oestrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, 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, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.
- Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd bindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4-spiegels (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 corticoïd bindend globuline (CBG) en het sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije en/of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasmaeiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan

ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op System

Het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen induceren die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Dit geldt met name voor de cytochroom P450 enzymen zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine en antibacteriële/antivirale middelen (bijvoorbeeld rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz). Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend staand als sterke inhibitors, hebben daarentegen een inducerend effect als ze gelijktijdig met steroïdhormonen gebruikt worden. Ook bij fytotherapeutische preparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan het metabolisme van oestrogenen (en progestagenen) toenemen. Bij transdermale toediening wordt het first-pass effect in de lever vermeden en transdermaal toegediende oestrogenen worden daarom mogelijk minder beïnvloed door enzyminductoren dan oraal toegediende hormonen. Klinisch kan een toegenomen metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen in het bloedingsspatroon.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva is aangetoond dat deze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentratie van lamotrigine significant verlagen door inductie van lamotrigine glucuronidatie. Dit kan leiden tot een verminderde controle van epilepsie. Hoewel de mogelijke interactie tussen HST en lamotrigine niet is onderzocht, is de verwachting dat er een soortgelijke interactie bestaat die kan leiden tot een vermindering in de controle van epilepsie bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Pharmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

System mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met System zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

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

Borstvoeding:

System mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid en migraine die zich incidenteel kunnen voordoen.

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%).

De volgende tabel toont de bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van System uit klinische studies en van postmarketinggegevens, 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 ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens).

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen				Niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens)
	Frequentie categorie				
	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 $< 1/1.000$)	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Genitale candidiasis		
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Borstkanker	Endometriumkanker
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsafname, gewicht verhoogd			
Psychische stoornissen		Depressie		Stemmingswisselingen, angst, verminderd libido, verhoogd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Migraine, duizeligheid, hoofdpijn		Epilepsieverergering van epilepsie,	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen		Contactlens-intolerantie	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen				Trombose	Diepe veneuze trombose

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen				Niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens)
	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)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Longembolie
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, nausea	Flatulentie, dyspepsie	Abdominale distensie, opgeblazen gevoel, braken	
Lever- en galaandoeningen				Cholelithiase	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, Rash		hirsutisme, acne	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Myalgie	Spierkrampen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Borstpijn, metrorragie, uterus- of vaginale bloeding inclusief spotting	Borstvergroting, dysmenorroe, borstgevoeligheid	Vaginale afscheiding, premenstrueel-achtig syndroom	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pruritus op de toedieningsplaats*, Rash op de toedieningsplaats*	Pijn, erytheem op de toedieningsplaats*, oedeem op de toedieningsplaats*, toedieningsplaats-reactie	Oedeem, gegeneraliseerd oedeem, oedeem perifeer	Vermoeidheid	

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

Ernstige bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van HST, worden ook vermeld in rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik'.

Risico op mammacarcinoom

- Eén 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 verhoogde risico lager dan voor gebruiksters van de oestrogeen-progestageen combinatietherapie.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van de grootste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (WHI) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn hieronder gepresenteerd.

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 (jaar)	Incidentie per 1000 niet-HST gebruikers over een periode van 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruikers na 5 jaar
Oestrogeen mono HST			
50	13,3	1,2	2,7
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST			
50	13,3	1,6	8,0

* Afgeleid van baselifrequenties 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 (jaar)	Incidentie per 1000 niet-HST gebruikers over een periode van 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST-gebruikers na 10 jaar
Oestrogeen mono HST			
50	26,6	1,3	7,1
Oestrogeen-progestageen combinatietherapie als HST			
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van baselifrequenties 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.

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-gebruikers 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-gebruikers.

* WHI-studie in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

Het risico op endometriumcarcinoom 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 endometriumcarcinoom 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 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 endometriumcarcinoom 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% BI 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 in de uitgangssituatie 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

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)
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 een oestrogeen/ progestageen behandeling:

- Benigne en maligne oestrogeen-afhankelijke neoplasmata, endometrische kanker.
- Veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld diepe veneuze been- of bekkentrombose of longembolieën komen vaker voor bij vrouwen die HST gebruiken dan bij vrouwen die geen HST gebruiken. Voor meer informatie wordt verwezen naar de rubrieken 4.3 ‘Contra-indicaties’ en 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’.
- Myocardinfarct en cerebrovasculair accident.
- Galactorroe.
- Ziekten van de galblaas, leveradenoom.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura, urticaria, angio-oedeem.
- Mogelijke dementie boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Mochten deze bijwerkingen optreden, dan dient het gebruik van System onmiddellijk gestaakt te worden.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot op heden werd bij acute overdosering van oestrogeen-bevattende orale contraceptie, zelfs bij kleine kinderen, geen ernstige nevenwerking gerapporteerd.

Symptomen die optreden bij een overdosering bij vrouwen zijn nausea, doorbraakbloedingen en onprettig gevoel in de borsten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, oestrogenen, ATC Code: G03CA03

17β–Estradiol/estradiolvaleraat

- Het werkzame bestanddeel, synthetisch 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol. Het substitueert voor het verlies aan eigen oestrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Oestrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Informatie uit klinische studies:

- Verlichting oestrogeen-deficiëntieklachten.
Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- Osteoporosepreventie
 - Oestrogeendeficiëntie na de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en afname van de botmassa. Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosis-gerelateerd. Bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.
 - De WHI studie en meta-analyses van andere studies lieten zien dat gebruik van HST (oestrogenen of oestrogenen + progestageencombinaties) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico op heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de beschikbare gegevens met betrekking tot deze patiëntengroep zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij orale toediening wordt estradiol snel geabsorbeerd door het gastro-intestinale kanaal en wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de intestinale mucosa en de lever gedurende de eerste leverpassage. Estradiol wordt sterk gedistribueerd in de lichaamswefsels en bindt zich aan albumine (ongeveer 60-65%) en sexhormoonbindend globuline (ongeveer 35-45%) in serum. Na transdermale toediening van estradiol blijven de serumproteïnebindende fracties onveranderd. Estradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd naar het minder farmacologisch actieve estron en zijn analogen. Estradiol, estron en estronsulfaat zijn onderling verwisselbaar en worden uitgescheiden in urine als glucuroniden en sulfaten. In de huid wordt System slechts in geringe mate gemetaboliseerd. Estradiol wordt onmiddellijk verwijderd uit de systemische circulatie. Na intraveneuze toediening is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 1 uur.

In een dosisgerelateerde studie met enkelvoudige toediening van System 25 (niet geregistreerd in Nederland), System 50, System 75 en System 100 bij postmenopauzale vrouwen, stegen de serumestradiolspiegels snel van het niveau van ongeveer 3 pg/ml voor de behandeling tot gemiddelde spiegels boven 20 pg/ml binnen 4 uur na het aanbrengen van de pleister. De serumestradiolspiegels die werden bereikt na aanbrengen van System waren rechtstreeks evenredig met de grootte van de pleister. Gedurende de toedieningsperiode van System 25, 50, 75 en 100 werden gemiddelde serumestradiolspiegels van respectievelijk ongeveer 34, 44, 71 en 101 pg/ml boven de uitgangswaarde behouden. Gemiddelde serumhalfwaardetijden van estradiol waren 5 tot 11 uur na het verwijderen van de pleister, kenmerkend voor het depoteffect van de huid. Gedurende de behandeling verhoogden de gemiddelde verhoudingen van serumestradiol- tot estronconcentraties van $\leq 0,1$ vóór de behandeling tot de respectievelijke gemiddelde concentratieverhoudingen van 0,61, 0,93, 1,10 en 1,30 die werden behouden gedurende de applicatieperiode van de pleister. Binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister daalden de estradiol- en estronconcentraties snel tot het niveau van voor de behandeling. In tegenstelling tot orale middelen is de verhouding estradiol tot estron in de fysiologische range beneden 2, gelijk aan die in post-menopauzale vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pleister: Duro-Tak 280-2287 (adhesieve acrylatenpolymeer), guargom, Hostaphan MN19 (polyester); Beschermstrook: Hostaphan RN (polyester)/aluminium.

- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**
Geen onverenigbaarheden bekend.
- 6.3 Houdbaarheid**
2 jaar
- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**
Bewaren beneden 25°C
Niet in de vriezer bewaren
- 6.5 Aard en inhoud van de verpakking**
Elke verpakking bevat 6, 8 of 26 pleisters. Elke pleister is apart verpakt in een zakje dat bestaat uit Surlyn, aluminiumfolie, polyethyleen en papier. De zakjes zijn verpakt in een kartonnen doosje. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.
- 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 HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1
D01YE64 Ierland

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

System 50, RVG 16080
System 75, RVG 19258
System 100, RVG 19259

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
System 50: 14 maart 1994
System 75 en 100: 18 september 1996

Datum van laatste hernieuwing:
System 50: 14 maart 2014
System 75 en 100: 18 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.5 en 6.6: 8 januari 2024.