

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DERMESTRIL-Septem 25 microgram/24uur Transdermale Pleister

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een transdermale pleister bevat:

2,58 mg estradiol hemihydraat equivalent aan 2,5 mg estradiol/11,25 cm² die 25 µg estradiol afgeeft in 24 uur.

Hulpstof(fen):

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transdermale pleister. Elke pleister is doorzichtig, kleurloos, licht mat met een ellipsvorm en een gedrukte identificatiecode, bedekt met een rechthoekige, doorzichtige, beschermende folie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormoonvervangende therapie (HST) voor symptomen van oestrogeentekort bij vrouwen bij het minstens 6 maanden geen maandstonden meer hebben.

De ervaring van behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

DERMESTRIL-Septem is een pleister met uitsluitend oestrogeen die eenmaal per week op de huid wordt aangebracht om zo zeker te zijn van een continue toevoer van estradiol in het lichaam; aldus wordt elk gebruikt systeem na zeven dagen verwijderd en vervangen door een nieuw systeem.

Er zijn drie sterktes van DERMESTRIL-Septem beschikbaar, namelijk DERMESTRIL-Septem 25, 50, 75.

Om de behandeling van postmenopauzale symptomen te beginnen en voort te zetten, moet de laagste effectieve dosis gedurende de kortste tijdsduur (zie ook rubriek 4.4) gebruikt worden.

De behandeling wordt gewoonlijk begonnen met DERMESTRIL-Septem 25.

Indien na een behandeling van 1-2 maanden met DERMESTRIL-Septem 25, wekelijks aangebracht, het er niet naar uitziet dat de symptomen van oestrogeengebrek zijn opgeheven, kan een hogere dosis gegeven worden.

In het geval van ongewenste effecten of een overdosering (bijvoorbeeld, gevoelige borsten en/of vaginale bloeding), moet de dosis worden verlaagd.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder moet aanvullend een progestageen, dat goedgekeurd is om aan een oestrogeenbehandeling te worden toegevoegd, worden verstrekt voor ten minste 12-14 dagen iedere maand/28 daagse cyclus om de ontwikkeling van een door oestrogeen gestimuleerde hyperplasie van het endometrium te voorkomen (zie paragraaf 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Tenzij er een eerdere diagnose van endometriose is, wordt het niet aanbevolen om een progestageen toe te voegen bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan.

De behandeling met DERMESTRIL-Septem kan op een passend tijdstip beginnen bij vrouwen die momenteel geen oestrogeenbehandeling krijgt. Vrouwen die momenteel een cyclische of opeenvolgende oestrogeen-

progestogeenbehandeling krijgen, dienen de lopende cyclus af te werken alvorens te starten met een behandeling met DERMESTRIL-Septem; het juiste tijdstip om te starten met de behandeling met DERMESTRIL-Septem is dan de eerste dag van een onttrekkingsbloeding.

Vrouwen die al een continue gecombineerde oestrogeen-/progestageenbehandeling ondergaan, kunnen meteen overstappen op DERMESTRIL-Septem.

Wijze van toediening

Breng DERMESTRIL-Septem aan op de huid van de heup, bovenste kwadrant van de bil, ter hoogte van de lendenen of de onderbuik, en druk het gehele oppervlak en de randen stevig vast om er zeker van te zijn dat het goed vastzit.

Het absorptievermogen van de huid is de beslissende factor voor de mate waarin estradiol door DERMESTRIL-Septem wordt afgegeven. Het aanbrengen op een ander deel van de huid (hoger) dan de genoemde voorkeurszones wordt niet aangeraden, omdat dit de afgifte van estradiol zou kunnen beïnvloeden.

De huid moet op de plaats van aanbrengen schoon, droog, en niet vettig zijn en vrij van roodheid of irritatie.

Lichaamszones die plooien vormen of tijdens beweging blootstaan aan wrijving, moeten worden vermeden.

DERMESTRIL-Septem *mag niet op of dichtbij de borsten worden aangebracht.*

Pleisters mogen niet twee keer achter elkaar op hetzelfde huidgedeelte worden aangebracht.

Wanneer de pleister op de juiste manier is aangebracht, blijft deze, gedurende de vereiste periode van één week, probleemloos zitten. Voor het geval dat de pleister er af zou gaan, moet deze door een nieuwe pleister worden vervangen voor de rest van de doseringsperiode van één week. De pleister moet dan weer op het normale tijdstip worden vervangen om weer op het routineschema van de patiënt terug te komen. Op dezelfde manier moet de pleister, wanneer deze niet op de in het schema aangegeven dag is vervangen, zo snel mogelijk worden vervangen en op de eerstvolgende dag volgens schema wederom vervangen worden. Wanneer wordt vergeten een nieuwe pleister aan te brengen op het voorgeschreven tijdstip, kan de kans op een doorbraakbloeding en licht bloedverlies worden vergroot.

Als de pleister op de juiste manier is aangebracht, kan de patiënt douchen of een bad nemen. De pleister kan echter losgaan na een erg warm bad of een sauna. Indien dit gebeurt, dan moet de pleister worden vervangen door een nieuwe (zoals hierboven beschreven). Zo mogelijk moet de sauna worden gepland op een dag dat de pleister moet worden vervangen.

4.3 Contra-indicaties

- borstkanker geconstateerd, vermoed of in de voorgeschiedenis
- geconstateerde of een vermoeden van kwaadaardige, oestrogeenafhankelijke tumoren (bijv. endometriumkanker)
- genitale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- onbehandelde endometriumhyperplasie
- vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepveneuze trombose, longembolie)
- bekende trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- actieve of recente arterische trombose aandoeningen (bijv. angina pectoris, myocard infarct)
- acute leveraandoeningen of een voorgeschiedenis met leveraandoeningen zolang de leverfunctieonderzoeken nog niet weer tot normaal zijn teruggekeerd
- bekende overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of een van de hulpstoffen
- porferie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen moet alleen met HST worden aangevangen voor symptomen die de levenskwaliteit negatief beïnvloeden. In elk van de gevallen moet minimaal één maal per

jaar een zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen worden gemaakt en het gebruik van HST moet alleen worden voortgezet zolang de voordelen tegen de risico's opwegen.

De gegevens over de risico's van HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Gezien het lage niveau van het absolute risico bij jongere vrouwen zouden de voordelen bij die vrouwen echter meer kunnen opwegen tegen de risico's dan bij oudere vrouwen.

Medische controle/nazorg

- Voordat met HST wordt aangevangen of opnieuw wordt begonnen, moet de volledige persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis overlopen worden. Hierdoor en door de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik, moet het fysieke onderzoek (waaronder van bekken en borst) worden geleid. Tijdens de behandeling zijn periodieke controles aan te raden waarvan de frequentie en de aard individueel aan elke vrouw zijn aangepast. De vrouwen moeten worden voorgelicht over welke veranderingen in hun borsten zij aan hun arts of verpleegster moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, waaronder geschikte beeldvormingsonderzoeken zoals mammografie, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de op dit moment aanvaarde screeningsmethodes die worden aangepast aan de klinische eisen van het individu.

Aandoeningen die bewaakt moeten worden

- Indien één van de volgende aandoeningen voorkomt, eerder zijn voorgekomen en/of ernstiger zijn geworden tijdens de zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling, dan moet de patiënt van dichtbij opgevolgd worden. Er dient rekening mee te worden gehouden dat deze aandoeningen weer kunnen optreden of ernstiger kunnen worden tijdens de behandeling met DERMESTRIL-Septem, met name:
 - o leiomyoma (uterusfibroom) of endometriose
 - o risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
 - o risicofactoren voor oestrogeen afhankelijke tumoren, bijvoorbeeld erfelijke borstkanker in de 1^{ste} graad
 - o hypertensie
 - o leveraandoeningen (bijv. leveradenomen)
 - o diabetes mellitus waarbij al dan niet het vaatstelsel is betrokken
 - o cholelithiasis
 - o migraine of (ernstige) hoofdpijnen
 - o systemische lupus erythematosus
 - o eerdere endometriumhyperplasie (zie verder)
 - o epilepsie
 - o astma
 - o otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

De behandeling moet worden onderbroken in het geval dat een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende gevallen:

- o geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- o aanzienlijke verhoging van de bloeddruk
- o nieuwe aanval van migraine-achtige hoofdpijn
- o zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -kanker

- Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -kanker als oestrogenen gedurende lange tijd alleen worden toegediend. De gerapporteerde stijging van het risico van endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, gaat van factor 2 tot factor 12 in vergelijking met niet-gebruiksters, afhankelijk van de duur van de behandeling en de oestrogeendosis

(zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico gedurende minstens 10 jaar verhoogd blijven.

- Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt het verhoogde risico van een HST met alleen oestrogenen.
- De veiligheid voor het endometrium van toevoeging van progestagenen bij vrouwen die pleisters gebruiken die meer dan 50 µg/dag afgeven, is niet aangetoond.
- Gedurende de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en licht bloedverlies optreden. Indien zich doorbraakbloedingen of licht bloedverlies pas voordoen als de behandeling al enige tijd wordt toegepast of zich blijven voordoen nadat de behandeling is afgebroken, moet de oorzaak worden onderzocht. Om een kwaadaardige aandoening van het endometrium uit te sluiten kan dit een endometriumbiopsie inhouden.
- Stimulatie door oestrogeen, zonder opponent, kan leiden tot premaligne of maligne verandering in endometriose haarden. Daarom moet bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, worden overwogen of een aanvulling met progestagenen op de oestrogeenvervangende behandeling vanwege endometriose moet plaatsvinden, als bekend is dat er resten van endometriose aanwezig zijn.

Borstkanker

De gegevens laten in het algemeen een verhoogd risico zien op borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen innemen, of bij vrouwen die een HST met alleen oestrogenen innemen; het risico hangt af van de duur van inname van de HST.

Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen

- De resultaten van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde WHI-studie (Women's Health Initiative study) en van meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico van borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen innemen; het risico wordt duidelijk na ongeveer 3 jaar (1-4) (zie rubriek 4.8).

Behandeling met alleen oestrogenen

- In de WHI-studie werd geen toename van het risico van borstkanker teruggevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met alleen oestrogenen gebruikten. In observatiestudies werd meestal een lichte stijging van het risico op een diagnose van borstkanker gerapporteerd, maar die stijging was aanzienlijk kleiner dan bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse lieten zien dat na stopzetten van de behandeling, het verhoogde risico na verloop van tijd daalt en dat de tijd nodig om terug te keren tot beginniveau afhankelijk is van de duur van het eerdere gebruik van HST. Wanneer HST is gebruikt gedurende 5 jaar, kan het risico gedurende 10 jaar of langer aanwezig blijven.

HST, in het bijzonder gecombineerde behandeling met oestrogeen en progestageen, verhoogt de dichtheid van mammografische beelden hetgeen een negatief effect kan hebben op de radiologische opsporing van borstkanker.

Eierstokkanker

Eierstokkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. 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-embolie

- HST verhoogt het risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE, d.w.z. diepveneuze trombose of longembolie) met factor 1,3-3. Het voorkomen van een dergelijke gebeurtenis is waarschijnlijker in het eerste jaar van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of gekende trombofiele toestand lopen een hoger risico van VTE en HST kan daartoe bijdragen. HST is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, een zware operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.
- Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om VTE te voorkomen na chirurgie. Als een langdurige immobilisatie wordt voorzien na electieve chirurgie, wordt aanbevolen de HST 4 tot 6 weken voordien stop te zetten. De behandeling mag niet worden hervat totdat de vrouw volledig mobiel is.
- Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads verwant met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan een screening worden voorzien na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een gedeelte van de trombofiele defecten worden achterhaald bij screening).
Als een trombofiel defect wordt ontdekt dat gepaard gaat met trombose en in de familie loopt, of als het defect 'ernstig' is (bv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.
- Bij vrouwen die al een chronische behandeling met anticoagulantia krijgen, moeten de risico's van gebruik van HST zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen.
- Als VTE ontstaat nadat de behandeling is begonnen, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet. Patiënten moet worden meegedeeld onmiddellijk contact met hun arts op te nemen als ze symptomen van een mogelijke trombo-embolie ervaren (bijv. een pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Aandoening van de kransslagaderen (Coronary artery disease - CAD)

- Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaand CAD die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen of een HST met alleen oestrogenen kregen.

Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen:

Het relatieve risico op coronair lijden tijdens gebruik van een gecombineerde HST met oestrogenen + progestagenen is licht verhoogd. Aangezien het initiële absolute risico op coronair lijden sterk afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronair lijden als gevolg van gebruik van oestrogenen + progestagenen zeer laag bij gezonde vrouwen die dicht bij de menopauze zijn, maar dat aantal zal stijgen op hogere leeftijd.

Alleen oestrogenen:

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies werd geen verhoogd risico op CAD waargenomen bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met oestrogenen alleen gebruikten.

Ischemische beroerte

- Een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen en een behandeling met oestrogenen alleen verhogen het risico op ischemische beroerte met tot factor 1,5. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd die is verlopen sinds de menopauze. Aangezien het initiële risico van beroerte echter sterk afhangt van de leeftijd, zal het risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen het vasthouden van vocht veroorzaken en patiënten met hart- of nierstoornissen moeten daarom zorgvuldig worden geobserveerd.

- Vrouwen met een al bestaande hypertriglyceridemie moeten van dichtbij worden gevolgd tijdens een oestrogeen- of hormoonvervangings therapie, omdat zeldzame gevallen van een grote toename van plasmatriglyceriden die tot pancreatitis leiden, zijn gemeld voor een oestrogeentherapie bij deze aandoening.
- • Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen verhogen de binding van thyroïde bindend globuline (TBG), dat leidt tot een verhoging van circulerend totaal thyroïde hormoon, zoals gemeten door eiwitgebonden jodium (PBI), T4-niveau's (door een kolom- of radio-immunologieproef of T3-niveau's (door een radio-immunologieproef). De opname van T3 resine is verminderd, dit weerspiegelt het verhoogde TBG. Vrije T4 en vrije T3 concentraties blijven ongewijzigd. Andere bindingseiwitten kunnen verhoogd zijn in serum, d.w.z. corticoïde bindend globuline (CBG), geslachts(seks)hormoonbindend globuline (SHBG) dat leidt tot verhoging van respectievelijk, circulerende corticosteroiden en geslachtssteroiden. Concentraties vrije of biologisch actieve hormonen blijven onveranderd. Andere plasmaproteïnen kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/renine substraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een verhoogd risico van waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of een HST met alleen oestrogenen beginnen te gebruiken na de leeftijd van 65 jaar.

ALT-verhogingen

- Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties met het combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met en zonder ribavirine, kwamen ALT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol gebruikten -bevattende geneesmiddelen zoals CHC's. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's.
- Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een snelheid van ALT-verhoging die vergelijkbaar was met die van vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter, vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Zie paragraaf 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van oestrogenen kan verhoogd worden door simultaan gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij enzymen die geneesmiddelen afbreken, met name cytochroom P450 enzymen, activeren zoals anticonvulsans (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamezapine en anti-infectans (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir, hoewel bekend als sterke inhibitoren, vertonen in tegenstelling daartoe activerende eigenschappen bij simultaan gebruik met steroïde hormonen. Kruidenpreparaten die Sint Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) kunnen het oestrogeenmetabolisme activeren.

Bij transdermale toediening wordt het effect van de eerste passage van de lever vermeden en op die manier zouden transdermaal aangebrachte oestrogenen minder door enzyminduceerders kunnen worden beïnvloed

dan orale hormonen.

Klinisch kan een verhoogd metabolisme van oestrogenen en progestagenen leiden tot een verminderde werking en veranderingen in het profiel van de baarmoederlijke bloeding.

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten is aangetoond dat ze bij gelijktijdige toediening de plasmaconcentraties van lamotrigine aanzienlijk verlagen als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie. Dit kan de controle op aanvallen verminderen. Hoewel de mogelijke interactie tussen hormoonvervangingstherapie en lamotrigine niet is onderzocht, wordt er verwacht dat een soortgelijke interactie bestaat, die kan leiden tot een vermindering van de controle op aanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk gebruiken.

Farmacodynamische interacties

Direct werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die ethinylestradiol bevatten, zoals CHC's
Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatiegeneesmiddel ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen ALT-verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten, zoals CHC's.

Direct werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol

Vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een snelheid van ALT-verhoging die vergelijkbaar was met die van vrouwen die geen oestrogenen kregen; echter, vanwege het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen gebruikt, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatieregimes: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

DERMESTRIL-Septem is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap ontstaat tijdens de medicatie met DERMESTRIL-Septem moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

De resultaten van de meeste epidemische studies, op dit moment relevant voor onbedoelde blootstelling van de foetus aan oestrogenen, duiden niet op teratogene of foetotoxische uitwerkingen.

Borstvoeding

DERMESTRIL-Septem is niet aangewezen tijdens de borstvoeding.

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

Er werden geen studies uitgevoerd op het vermogen om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er werden meer dan 700 patiënten met het product in klinische onderzoeken behandeld.

Ongeveer 10 tot 17% van de patiënten die met DERMESTRIL-Septem werden behandeld in klinische proeven vertoonden systemische ongewenste reacties die licht waren en van voorbijgaande aard. Gevoelige borsten werd door 20-35% van de patiënten gemeld. Lokale reactie op de plaats van aanbrengen, meest lichte erythema met of zonder pruritis, kwam bij 10-25% van de patiënten voor.

Ernstige bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van hormoonvervangende therapie worden ook vermeld in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

De volgende tabel vermeldt de ongewenste reacties waargenomen bij gebruiksters van hormoonvervangende therapie (HST) per MedDRA systeem-/orgaanklasse (MedDRA SOC's).

Systeem-/orgaanklasse	Vaak voorkomende bijwerkingen, ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niet vaak voorkomende bijwerkingen, ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeldzame bijwerkingen, ($< 1/1.000$)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale candidiasis		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename en gewichtsverlies			
Psychische stoornissen		Neerslachtig zijn	Angst Verlaagd of verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine	Waarschijnlijke dementie boven de 65 jaar (zie hoofdstuk 4.4), chorea, exacerbatie van epileptie
Oogaandoeningen		Aandoeningen van het gezichtsvermogen	Geen contactlenzen kunnen verdragen	
Hartaandoeningen		Palpataties		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Dyspepsie	Opgeblazen gevoel, braken	Pancreatitis (bij vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie Slokdarmreflux
Lever- en galaandoeningen		Galblaasstoornis		Afwijkende leverfunctie, soms met geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Erythema nodosum, urticaria	Hirsutisme, acné	Angio-oedeem, Erythema multiforme, Vasculaire purpura, Chloasma Reacties op de toepassingsplaats: erythema met of

				zonder pruritus
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen			Spierkrampen	
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen	Metrorragie Baarmoeder-/vaginale bloeding of licht bloedverlies	Pijnlijke, gevoelige borsten	Dysmenorree Vaginale afscheiding Premenstrueel syndroom Vergrote borsten	Fibrocystische borstziekte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	Vermoeidheid	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Borstkanker ^a Oestrogeenafhankelijke neoplasmata, goedaardig en kwaadaardig, bv. Endometriumkanker ^b , eierstokkanker ^c Vergroting van leiomyoom
Hartaandoeningen				Beroerte ^f Arteriële tromboembolie, d.w.z. angina en myocardinfarct ^e . Zie voor meer informatie hoofdstuk 4.3 en 4.4. Veneuze tromboembolie ^a , d.w.z. diep-veneuze trombose in benen of bekken en longembolie. Zie voor meer informatie hoofdstuk 4.3 en 4.4.
Nier- en urineweegaandoeningen				Urine-incontinentie

De meest gepaste MedDRA-term wordt gebruikt ter beschrijving van een bepaalde reactie en de synoniemen en de daarmee gepaard gaande aandoeningen.

*Bijwerkingen van spontane post-marketingmeldingen, die niet zijn gezien in klinisch onderzoek.

Risico op borstkanker

- Vrouwen die een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen innemen gedurende meer dan 5 jaar, lopen een tweemaal hoger risico dat er bij hen een diagnose van borstkanker zal worden gesteld.
- Het eventueel verhoogd risico bij gebruiksters van een behandeling met alleen oestrogenen is lager dan wat wordt gezien bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen.
- Het risiconiveau hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).
- Absolute risico schattingen gebaseerd op resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies worden weergegeven.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies – Geraamd bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m²)

Leeftijd aanvang (jaar)	bij	Incidentie over een periode van 5 jaar per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50- 54 jaar) *	Risicoverhouding	Extra gevallen na een periode van 5 jaar per 1.000 HST-gebruiksters
HST met alleen oestrogenen				
50		13,3	1,2	1-2 (2,7)
Combinatie oestrogenen-progestagenen				
50		13,3	1,6	8,0
* Berekend uitgaande van de basale incidentie in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/ m ²				
NB: aangezien de basale incidentie van borstkanker verschilt naargelang van het land van de EU, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.				

Geraamd bijkomend risico op borstkanker na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m²)

Leeftijd aanvang (jaar)	bij	Incidentie over een periode van 10 jaar per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (50- 59 jaar) *	Risicoverhouding	Extra gevallen na een periode van 10 jaar per 1.000 HST-gebruiksters
HST met alleen oestrogenen				
50		26,6	1,3	7,1
Combinatie oestrogenen-progestagenen				
50		26,6	1,8	20,8
* Berekend uitgaande van de basale incidentie in het Verenigd Koninkrijk in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 kg/ m ²				
NB: aangezien de basale incidentie van borstkanker verschilt naargelang van het land van de EU, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.				

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Extra gevallen over een periode van 5 jaar per 1.000 HST-gebruiksters (95% BI)
		Alleen CEE oestrogenen	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
		CEE+MPA oestrogenen & progestagenen #	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
*3 WHI bij vrouwen zonder baarmoeder, waarin geen verhoogd risico op borstkanker werd waargenomen.			
# Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die voor de studie geen HST hadden gebruikt, werd ook geen verhoogd risico gezien tijdens de eerste 5 jaar van behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruiksters.			

Risico van endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder

Het risico van endometriumkanker is ongeveer 5 per 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van HST met alleen oestrogenen niet aanbevolen, omdat dat het risico van endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van gebruik van alleen oestrogenen en de dosis van het oestrogeen bedroeg de stijging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies 5 tot 55 extra gevallen die werden gediagnosticeerd per 1.000 vrouwen van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan een behandeling met alleen oestrogenen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dat verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het gebruik van een gecombineerde (sequentiele of continue) HST gedurende vijf jaar het risico op endometriumkanker niet (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Eierstokkanker

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 van veneuze trombo-embolie

HST verhoogt het relatieve risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE, d.w.z. diepveneuze trombose of longembolie) met factor 1,3 tot 3. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is groter tijdens het eerste jaar van gebruik van HT (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies worden gepresenteerd:

WHI-studies - bijkomend risico van VTE tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep	Risicoverhouding & 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters

	over een periode van 5 jaar		
Enkel orale oestrogenen*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Orale combinatie oestrogenen-progestagenen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)
* 4 Studie bij vrouwen zonder baarmoeder			

Risico van coronair lijden

- Het risico van coronair lijden is licht verhoogd bij gebruiksters van een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen die ouder zijn dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico van ischemische beroerte

- Het gebruik van een behandeling met oestrogenen alleen of oestrogenen + progestagenen verhoogt het relatieve risico van ischemische beroerte met maximaal factor 1,5. Het risico van hemorrhagische beroerte stijgt niet bij gebruik van HST.
- Dat relatieve risico hangt niet af van de leeftijd of de duur van gebruik, maar aangezien het basale risico sterk afhangt van de leeftijd, zal het totale risico bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

WHI-studies gecombineerd - bijkomend risico op ischemische beroerte*5 bij 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI	Bijkomende gevallen per 1.000 HST- gebruiksters over een periode van 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

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

Met transdermale toepassing is overdosering onwaarschijnlijk. Bij sommige vrouwen kunnen zich misselijkheid, braken en onttrekkingsbloedingen voordoen. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn. De pleister(s) moet(en) verwijderd worden.

De bovenstaande informatie is ook van toepassing op overdosering bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urogenitaal systeem en geslachtshormonen, ATC-code: G03CA03

De werkzame stof, synthetisch 17 β -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan endogeen humaan estradiol. Het vervangt het oestrogeen dat ontbreekt vanwege verlies van de aanmaak bij vrouwen in de menopauze en verlicht overgangssymptomen.

Informatie uit klinische proeven

- Verlichting van oestrogeen-deficiëntie symptomen en patronen van bloeden
- De verlichting van symptomen van de menopauze werd al binnen de eerste weken van de behandeling bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gemiddelde halfwaardetijd van estradiol in het plasma is ongeveer één uur. De plasma-uitscheiding is 650-900 liter/dag/m². Estradiol wordt voornamelijk in de lever afgebroken, de belangrijkste metabolieten zijn estriol, estron en de conjugaten daarvan (glucuroniden, sulfaten) die veel minder actief zijn dan estradiol. De metabolieten van estradiol worden voornamelijk geëlimineerd door de nieren in de vorm van glucuroniden en sulfaten. De metabolieten van estradiol worden ook aangetroffen in feces als gevolg van een enterohepatische circulatie.

Na het op de huid aanbrengen van DERMESTRIL-Septem komt estradiol vrij uit de matrix met de klevende laag die het geneesmiddel bevat. Dit gaat door de huid en komt rechtstreeks in de systemische circulatie, hiermee wordt een eerste afbraak bij passage van de lever, voorkomen. Als gevolg daarvan gaat, met transdermaal estradiol, de estradiol:estron verhouding in het plasma, die na de menopauze en tijdens orale oestrogeen substitutietherapie naar waarden lager dan 1 zakt, weer terug naar het niveau voor de menopauze (ongeveer 1).

De nominale dagelijkse *in vivo* afgiftesnelheid van DERMESTRIL-Septem 25 is 25 μ g estradiol; het systeem blijft één week actief. Deze afgegeven hoeveelheid resulteert in fysiologische serumconcentraties voor estradiol, i.e. in de orde van grootte van waarden die zijn vastgesteld tijdens de premenopauzale vroege follikelfase. Deze blijven constant gedurende de gehele periode dat de pleister aanwezig is.

Fysiologische concentraties van estradiol werden 6 uur na de toediening van DERMESTRIL-Septem 25 in bij postmenopauzale vrouwen bereikt, met een gemiddelde concentratie ($C_{\text{gemiddelde}}$) van meer dan 147 pmol/l na 12 uur.

Bij opeenvolgende toediening van DERMESTRIL-Septem 25 pleisters met tussenpozen van 1 week, werden in de evenwichtssituatie, gemiddelde maximum (C_{max}) estradiolconcentraties in het serum, van 169 pmol/l bereikt. De serumconcentratie van estradiol bleef binnen de fysiologische niveau's van premenopauzale vrouwen tijdens de zeven dagen van toediening en keerde binnen 12-24 uur na het verwijderen van de pleister, terug naar het uitgangsniveau.

De gemiddelde concentratie ($C_{\text{gemiddelde}}$) van estradiol in de evenwichtssituatie was 95 pmol/l. De C_{min} (dal) van estradiol, weergegeven in de evenwichtssituatie (steady state), was 48 pmol/l.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit proeven bij dieren met estradiol kwamen verwachte oestrogene effecten naar voren. Er zijn geen relevante pre-klinische gegevens voor de voorschrijvende arts, die informatie toevoegen aan de reeds in andere rubrieken van de SPC vermelde informatie.

Lokale onderzoeken naar tolerantie bij konijnen, hebben de goede huidverdraagbaarheid van de transdermale pleister, na eenmalig en herhaald aanbrengen, aangetoond. De pleister vertoonde in potentie geen ontwikkeling van overgevoeligheid bij cavia's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Estradiolhoudende

adhesieve matrix: acryl copolymeren (Durotak 387-2353; Durotak 387-2287)

Achterkantfolie: polyethyleen tereftalaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Twee jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren bij een temperatuur hoger dan 25°C.

DERMESTRIL-Septem moet worden bewaard in een intacte verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

DERMESTRIL-Septem 25 wordt verpakt in een kartonnen doos met 4 tot 12 transdermale afgiftesystemen, elk verpakt in een beschermend zakje bestaande uit 4 lagen: Surlyn, thermisch te sealen materiaal (binnenlaag), aluminiumfolie, polyethyleen en papier (buitenlaag).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Scheur het zakje open bij de inkeping (gebruik geen schaar om beschadiging van de pleister te voorkomen) en haal de pleister eruit. Houd de pleister tussen duim en wijsvinger bij de inkeping vast. Maak de beschermende folie met de andere hand los en verwijder deze.

Raak de kleefzijde van de pleister niet aan. Breng de pleister op de huid aan, waarbij het deel dat nog bedekt is door de beschermfolie, tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. Verwijder het resterende stuk beschermfolie en druk gedurende ongeveer 10 seconden, stevig op het gehele oppervlak van de pleister.

Ga met een vinger langs de randen om zeker te zijn van een goede hechting.

Na gebruik moet de pleister met de kleefzijde naar binnen worden dubbelgevouwen en weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Besins Healthcare SA
Washingtonstraat 80
1050 Elsene
België

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

BE207751

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

2 december 2003.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 06/2025