Dermestril 50

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DERMESTRIL® 25 – 0,025 mg / 24uur, transdermale pleisters
DERMESTRIL® 50 – 0,050 mg / 24uur, transdermale pleisters
DERMESTRIL® 100 – 0,100 mg / 24uur, transdermale pleisters

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén transdermale pleister DERMESTRIL 25, 50 of 100 bevat respectievelijk:

- DERMESTRIL 25: 2 mg estradiol halfhydraat, de werkzame stof en levert ongeveer 25 µg estradiol in 24 uur;
- DERMESTRIL 50: 4 mg estradiol halfhydraat, de werkzame stof en levert ongeveer 50 µg estradiol in 24 uur;
- DERMESTRIL 100: 8 mg estradiol halfhydraat, de werkzame stof en levert ongeveer 100 µg estradiol in 24 uur;

Het werkzame bestanddeel is opgenomen in een acrylpolymere matrix bedekt door een beschermende laag van polyethyleentereftalaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transdermale pleister. Elke pleister is transparant, kleurloos, licht mat met een afgeronde vorm en een opgedrukte identificatiecode en bedekt met een rechthoekige, doorzichtige beschermende folie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hormonale substitutietherapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij vrouwen die al sinds minstens 6 maanden geen maandstonden meer hebben.
- Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico op toekomstige fracturen die intolerant of gecontra-indiceerd zijn voor andere goedgekeurde geneesmiddelen voor preventie van osteoporose (zie rubriek 4.4).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
DERMESTRIL is een pleister met uitsluitend oestrogeen die tweemaal per week op de huid wordt aangebracht om zo zeker te zijn van een continue toevoer van estradiol aan het lichaam. Elke gebruikte pleister dient na 3-4 dagen verwijderd te worden en te worden vervangen door een nieuwe pleister.

Symptomen van oestrogeendeficiëntie
DERMESTRIL is beschikbaar in drie doseringen: 25, 50 et 100. Om de behandeling van postmenopauzale symptomen te beginnen of voort te zetten, moet de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijdsduur gebruikt worden (zie ook rubriek 4.4).
De behandeling wordt gewoonlijk begonnen met DERMESTRIL 25. Als na een behandeling van 1 tot 2 maanden met DERMESTRIL 25 de symptomen van oestrogeengebrek niet zijn verminderd, kan een hogere dosis worden gebruikt.
In het geval van bijwerkingen of symptomen van een overdosering (bijv. gevoelige borsten en/of vaginale bloeding), moet de dosis worden verlaagd.

Preventie van osteoporose
De behandeling zal worden begonnen met DERMESTRIL 50. Aanpassingen in de behandeling kunnen worden gemaakt met behulp van DERMESTRIL 100.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder moet aanvullend een progestageen aan een oestrogeenbehandeling worden toegevoegd voor ten minste 12 tot 14 dagen per maand of per cyclus van 28 dagen, om de ontwikkeling van een, door oestrogeen gestimuleerde hyperplasie van het endometrium te vermijden (zie rubriek 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.

Er kunnen twee therapeutische schema's worden toegepast:
a) Cyclisch: DERMESTRIL wordt cyclisch gedoseerd, gewoonlijk 21 dagen van behandeling gevolgd door een interval van 7 dagen zonder behandeling. Het progestageen wordt gewoonlijk gedurende 12 tot 14 dagen per cyclus toegevoegd. Er kan een onttrekkingsbloeding voorkomen wanneer de toediening van progestageen wordt onderbroken.
b) Continu sequentieel: DERMESTRIL wordt continu gedoseerd. Het progestageen wordt gewoonlijk op een sequentiële wijze gedurende 12 tot 14 dagen (of meer) van elke 28 daagse cyclus toegevoegd.
Dit schema kan worden aanbevolen in gevallen waarbij er uitgesproken symptomen van oestrogeengebrek tijdens de behandelingsvrije periode optreden. Er kan een onttrekkingsbloeding voorkomen wanneer de toediening van progestageen wordt onderbroken.

Er kan bij vrouwen die momenteel geen enkele behandeling met oestrogenen ondergaan op elk passend moment worden begonnen met de behandeling met DERMESTRIL. Vrouwen die op dit moment een cyclische of sequentiële oestrogeen-/progestageenbehandeling ondergaan, moeten de lopende behandelingscyclus afmaken voordat met de behandeling met DERMESTRIL wordt aangevangen; het juiste tijdstip om met de behandeling met DERMESTRIL te beginnen is de eerste dag van een onttrekkingsbloeding.
Vrouwen die al een continue gecombineerde oestrogeen-/progestageenbehandeling ondergaan, kunnen meteen overstappen op DERMESTRIL.

Wijze van toediening
Breng DERMESTRIL aan op de huid van heup, bovenste kwadrant van de bil, ter hoogte van de lendenen of de buik 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 kinetische factor voor de mate waarin het estradiol door DERMESTRIL 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, omdat de transdermale pleister daardoor los zou kunnen raken.
DERMESTRIL mag niet op of dichtbij de borsten worden aangebracht.

De pleisters moeten niet twee keer achter elkaar op hetzelfde huidgedeelte worden aangebracht.

Wanneer de pleister op de juiste manier is aangebracht, blijft deze gedurende een periode van 4 dagen probleemloos zitten. Ingeval de pleister los zou laten moet deze door een nieuwe pleister worden vervangen. 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 hierna wederom op de eerstvolgende dag volgens schema. 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. Gebeurt dit 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

- Geconstateerde, een voorgeschiedenis van of een vermoeden van borstkanker;
- Geconstateerde of een vermoeden van kwaadaardige, oestrogeenafhankelijke tumoren (bijv. endometriumkanker);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recente arterische trombose aandoeningen (bijv. angina, myocard infarct);
- Acute leveraandoeningen of een voorgeschiedenis met leveraandoeningen, zolang uw leverfunctieonderzoeken nog niet tot normaal zijn teruggekeerd;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen moet alleen met HST worden aangevangen als de symptomen uw levenskwaliteit ernstig 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 tegen de risico's kunnen opwegen, dan bij oudere vrouwen.

Medische controle/nazorg

- Voordat met HST wordt aangevangen of opnieuw wordt begonnen, moet er een volledige persoonlijke- en familie-anamnese worden uitgevoerd. Het lichamelijke onderzoek (waaronder een inwendig- en borstonderzoek) moet op grond de anamnese, de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik, 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). De 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 de patiënte.

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 patiënte nauwgezet worden gecontroleerd. Er dient rekening mee te worden gehouden dat deze aandoeningen weer kunnen optreden of ernstiger kunnen worden tijdens de behandeling met DERMESTRIL, met name:
- Leiomyoma (baarmoederfibroom) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeen afhankelijke tumoren bijv. erfelijke borstkanker in de eerste graad
- Hypertensie - Leveraandoeningen (bijv. leveradenomen)
- Diabetes mellitus waarbij al dan niet het vaatstelsel is betrokken
- Cholelithiasis
- Migraine of (hevige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus
- Eerdere endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:
De behandeling moet worden onderbroken indien er een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende gevallen:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Aanzienlijke verhoging van de bloeddruk
- Nieuwe aanval van migraine-machtige hoofdpijn
- 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 op 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 of per cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij niet gehysterectomiseerde vrouwen voorkomt het verhoogde risico van een HST met alleen oestrogenen

- De veiligheid voor het endometrium door de toevoeging van progestagenen bij vrouwen die transdermale 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 oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne verandering in achtergebleven haarden van endometriose. 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.

Borstkanker
Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

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

HST met alleen oestrogeen

- In de WHI-studie werd geen toename van het risico op borstkanker teruggevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

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

HST, 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.

Ovariumkanker
Ovariumkanker 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 een gecombineerde HST mogelijk geassocieerd is met een soortgelijk of licht lager risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

- HST verhoogt het risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE, d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie) met een factor 1,3 tot 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 een bekende trombofiele toestand lopen een hoger risico op 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 na chirurgie te voorkomen. Als een langdurige immobilisatie wordt voorzien na electieve chirurgie, wordt aanbevolen de HST 4 tot 6 weken voordien stop te zetten. De behandeling moet 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 bij screening achterhaald).

- Als er een trombofiel defect wordt vastgesteld dat geassocieerd is met trombose bij familieleden, of als het defect 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontraindiceerd.

- 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 met gebruik van het geneesmiddel worden gestopt. De 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 kransslagaders
Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder

bestaand coronair lijden 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 en 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 en 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 coronair lijden waargenomen bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met oestrogenen alleen gebruikten.

Ischemisch CVA

- Het gebruik van een behandeling met oestrogenen alleen of oestrogenen en progestagenen verhoogt het risico op ischemisch CVA met maximaal factor 1,5. Dit relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Aangezien het initiële risico op CVA 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. 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 hormoonvervangingstherapie, omdat er voor een oestrogeentherapie bij deze aandoening zeldzame gevallen zijn gemeld van een grote toename van plasmatriglyceriden die tot pancreatitis leidden.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Oestrogenen verhogen de binding van thyroïd-bindend globuline (TBG), dat leidt tot een verhoging van circulerend totaal thyroïdhormoon, zoals gemeten door eiwitgebonden jodium (PBI), T4-niveaus (door een kolom- of radio-immunologieproef of T3-niveaus (door een radio-immunologieproef). De *opname van T3 resine* (T3-harsopname) is verlaagd, dit weerspiegelt het verhoogde TBG. Vrije T4 en T3 concentraties blijven ongewijzigd. Andere bindingseiwitten kunnen verhoogd zijn in serum, met name het corticoïdebindend globuline (CBG), geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), dat leidt tot verhoging van respectievelijk circulerende corticosteroïden en geslachtssteroïden. De concentraties vrije of biologisch actieve hormonen blijven onveranderd. Andere plasmaproteïnen kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of een HST met alleen oestrogenen beginnen te gebruiken na de leeftijd van 65 jaar.

Verhoging van het ALAT-gehalte
Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virus (HCV)-infecties werden behandeld in een combinatieschema van ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met en zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten.

Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij 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 combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine; glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. Zie rubriek 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 activeren, met name cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsants (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 ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale contraceptiva
Tijdens klinische onderzoeken met het HCV-combinatieschema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van het ALAT-gehalte van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinylestradiol bevatten, zoals estradiol
Bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die andere oestrogenen bevatten dan ethinylestradiol, zoals estradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine was de verhoging van het ALAT-gehalte vergelijkbaar met die bij 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 combinatietherapieën: 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 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien een vrouw tijdens de behandeling met DERMESTRIL zwanger wordt, 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 is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding.

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

Het geneesmiddel heeft geen bekende invloeden op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Meer dan 700 patiënten werden behandeld met dit geneesmiddel tijdens klinische onderzoeken.
Ongeveer 10 tot 15% van de patiënten die behandeld werden met DERMESTRIL 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, meestal lichte erythema met of zonder pruritus, kwam bij 10-25% van de patiënten voor.

De volgende tabel vermeldt de ongewenste reacties waargenomen bij gebruiksters van

hormoonsubstitutietherapie (HST), gerangschikt naar orgaansysteem volgens MedDRA.

Systeem/orgaanklassen	**Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100, <1/10)**	**Soms voorkomende bijwerkingen (≥1/1.000, <1/100)**	**Zeldzame bijwerkingen (≥1/10.000, <1/1.000)**
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsaf- of toename		
Psychiatrische stoornissen		Depressie, stemmings-stoornissen	Angst, wijzigingen in libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Migraine
Oogaandoeningen		Visuele stoornissen	Oogirritatie bij gebruik van contactlenzen
Hartaandoeningen		Palpitaties	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Dyspepsie	Winderigheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk	Erythema nodosum, netelroos	Hirsutisme, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale/baarmoederbloedingen, waaronder spotting	Gevoelige en pijnlijke borsten	Dysmenorroe, vaginale afscheidingen, premenstrueelachtig syndroom, vergroting van de borstomvang
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Oedeem	Vermoeidheid

De meest toepasselijke MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie te beschrijven en zijn synoniemen en verwante aandoeningen.

Risico op borstkanker

- Vrouwen die een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen gedurende meer dan 5 jaar nemen, lopen een tweemaal hoger risico dat er bij hen een diagnose van borstkanker zal worden gesteld.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageen combinaties.
- Het risiconiveau hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder weergegeven:

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

- **Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m^2)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet HST gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 5 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	13,3	1,2	2,7
HST met oestrogeen-progestageencombinatie			
50	13,3	1,6	8,0
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/ m^2) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel zijn.			

- **<u>Geschat</u> extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI 27 (kg/ m^2)**

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1.000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risicoratio	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters na 10 jaar
HST met alleen oestrogeen			
50	26,6	1,3	7,1
HST met oestrogeen-progestageen combinatie			
50	26,6	1,8	20,8
* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/ m^2) Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel zijn.			

US WHI studies - bijkomend risico van borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep(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)*
CEE+MPA oestrogenen & progestagenen #			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* 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.			

<u>Risico op endometriumkanker</u>

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder
Het risico op 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 op 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 studie 'Million Women Study' verhoogde het gebruik van een gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende vijf jaar het risico op endometriumkanker niet (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumkanker
Gebruik van een HST met alleen oestrogenen of een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen werd in verband gebracht met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumkanker (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 verhoogt het relatieve risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE, d.w.z. diepe veneuze 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 hieronder gepresenteerd:

WHI-studies - additioneel risico op VTE tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar**	**Risicoverhouding & IC 95 %**	**Extra gevallen bij 1.000 HST-gebruiksters**
Alleen oestrogenen per os *			
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)
* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder			

RisiRisico op coronair lijden

- Het risico op 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 op ischemische CVAR

- Het gebruik van een behandeling met oestrogenen alleen of oestrogenen en progestagenen verhoogt het relatieve risico op ischemisch CVA met maximaal factor 1,5. Het risico op hemorragisch CVA 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 - additioneel risico op ischemisch CVA* bij 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar**	**Risicoverhouding & IC 95 %**	**Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen ischemische beroerte en hersenbloeding T			

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd bij een gecombineerde oestrogeen plus progestageen behandeling:

- Galstenen.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: melasma, erythema multiform, vasculaire purpura.
- Mogelijke dementie na 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 nationale meldsysteem :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Uit onderzoek naar acute toxiciteit is geen risico van acute bijwerkingen gebleken bij onbedoeld gebruik van meerdere dagelijkse doseringen. Overdosering bij transdermaal gebruik is onwaarschijnlijk. Symptomen van overdosering kunnen misselijkheid, braken en onttrekkingsbloedingen zijn. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn. De transdermale pleister(s) moet(en) worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urogenitaal systeem en geslachtshormonen, ATC-code: G03CA03.
.

De werkzame stof, synthetisch 17β-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 de overgangssymptomen.
De dosis oestrogeen, die de DERMESTRIL-pleister 50 et 100 bevat, voorkomt verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

Informatie uit klinische proeven

- Verlichting van de symptomen van oestrogeen-deficiëntie en menstruele patroon

- De verlichting van de overgangsklachten werd waargenomen in de eerste weken van de behandeling.

- Preventie van osteoporose

- Oestrogeentekort bij de menopauze is geassocieerd met toegenomen botremodellering en verminderde botmassa.
- Het effect van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. De bescherming is effectief zolang de behandeling voortduurt. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa teloor met dezelfde snelheid als bij onbehandelde vrouwen.
- Evidentie uit de WHI-studie en de meta-analyses toont dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen, toegediend aan overwegend gezonde vrouwen, het risico van heup-, wervel- en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is nog beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

DERMESTRIL is een geneesmiddel, dat transdermaal kleine hoeveelheden estradiol rechtstreeks in de systemische bloedsomloop aflevert. Transdermaal gebruik van estradiol voorkomt afbraak bij de eerste leverpassage (first-pass), waardoor het abnormaal hoge gehalte aan metabolieten van estradiol, geobserveerd bij oraal gebruik, wordt vermeden. Bij transdermaal gebruik vormen de benodigde cumulatieve doseringen maar een fractie van de orale doseringen.
Na één enkele applicatie van DERMESTRIL 100 die aan de postmenopauzale vrouw een dagelijkse hoeveelheid van 100 µg estradiol afgeeft, werden fysiologische serumconcentraties van estradiol bij postmenopauzale vrouwen na 4 uur bereikt met een gemiddelde maximale serumconcentratie van 70 pg/ml. De serumconcentratie van estradiol bleef binnen de fysiologische niveaus van premenopauzale vrouwen tijdens de 3-4 dagen van toediening. De serumconcentraties van estradiol zijn rechtstreeks proportioneel aan de toegediende dosis.

De plasmaconcentraties van estradiol en van estron, evenals de uitscheiding van de conjugaten van beide stoffen in de urine, keerden binnen 24 uur na het verwijderen van de pleister terug naar het uitgangsniveau. De vereiste dosering van estradiol is afhankelijk van de individuele respons van de patiënt en kan worden aangepast door uit één van de 3 doseringen van DERMESTRIL te kiezen.

Estradiol:
De gemiddelde halfwaardetijd van estradiol in plasma is ongeveer een uur. De plasmaklaring varieert van 650 tot 900 liter/dag/m2. Estradiol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelfklevende matrix die estradiol bevat: acrylcopolymeren.
Bedekkingsfilm: polyethyleen tereftalaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DERMESTRIL 25: Doos met 8 of 26 transparante pleisters voor transdermaal gebruik, afzonderlijk verpakt in een verzegeld beschermend zakje.
DERMESTRIL 50: Doos met 8 of 26 transparante pleisters voor transdermaal gebruik, afzonderlijk verpakt in een verzegeld beschermend zakje.
DERMESTRIL 100: Doos met 8 transparante pleisters voor transdermaal gebruik, afzonderlijk verpakt in een verzegeld beschermend zakje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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 transdermale pleister te voorkomen) en haal de transdermale pleister eruit.
Houd de transdermale pleister tussen duim en wijsvinger bij de kleinste kant van de beschermstrook vast. Maak de beschermstrook met de andere hand los en verwijder deze.
Raak de kleefzijde van de transdermale pleister niet aan.
De transdermale pleister aanbrengen op de huid van de heup, het bovenste kwadrant van de bil, de lumbale regio of de buik, terwijl het deel dat nog door de beschermde folie bedekt is, tussen duim en wijsvinger gehouden wordt. Breng de transdermale pleister alleen op de aangeduide plaatsen aan.
Verwijder het overblijvende deel van de beschermstrook en druk gedurende 10 seconden stevig op het gehele oppervlak.
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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Besins Healthcare SA
Washingtonstraat 80
1050 Elsene
België

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

DERMESTRIL 25: BE171114
DERMESTRIL 50: BE171123
DERMESTRIL 100: BE171132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 1999
Datum van laatste verlenging: 18 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2025