

Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

System 50 microgrammes / 24h, patchs transdermiques

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque patch transdermique contient 3,10 mg d'œstradiol sous la forme de 3,20 mg d'œstradiol hémihydraté.

Chaque patch transdermique libère 50 microgrammes d'œstradiol par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Patch transdermique

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes post-ménopausées ou ayant subi une ovariectomie.

Prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées à haut risque de fractures futures et qui présentent une intolérance ou une contre-indication à l'emploi d'autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose (voir rubrique 4.4).

Un traitement par System en monothérapie est seulement indiqué chez les patientes n'ayant plus d'utérus. Chez les patientes ayant encore leur utérus, le traitement œstrogénique doit être complété par l'administration séquentielle d'un progestatif pour réduire le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En général, System est utilisé de manière **cyclique**. Un traitement **continu** est recommandé chez les femmes chez qui l'on a pratiqué une hystérectomie ou qui présentent des symptômes climatiques graves pendant la semaine sans médicament du traitement cyclique.









Le traitement cyclique

Le patch transdermique System doit être appliqué deux fois par semaine. Chaque patch transdermique est porté en permanence pendant 3 à 4 jours ; passé ce délai, il est immédiatement remplacé par un nouveau patch transdermique.


Un traitement de 3 semaines (= 6 applications) est suivi de 7 jours sans traitement. Pendant cette semaine sans patch transdermique, il peut se produire une hémorragie vaginale.


Habituellement, le traitement est complété par un progestatif pendant les 12 à 14 derniers jours (c.-à-d. en commençant au jour 8 à 10) du cycle de 21 jours, sauf chez les femmes ayant subi une hystérectomie.

⇒ 2 ou 3 patchs transdermiques sans comprimé, 3 ou 4 patchs transdermiques avec 1 comprimé chaque jour, 7 jours sans patch transdermique et sans comprimé.

semaine 1	semaine 2	semaine 3	semaine 4	semaine 1
				
				

 = application d'un nouveau patch transdermique.

 = prise d'un comprimé de progestatif (lorsqu'il est utilisé pendant 12 jours)

 = prise d'un comprimé de progestatif supplémentaire (lorsqu'il est utilisé pendant 13 ou 14 jours)

Résumé des caractéristiques du produit

Pour enlever le patch transdermique, le bord doit être saisi entre deux doigts et le patch transdermique doit être décollé progressivement de la peau (voir rubrique 6.6).

S'il reste de l'adhésif sur la peau après le retrait du patch transdermique, vous pouvez l'éliminer en lavant la zone de peau à l'eau et au savon ou en frottant les résidus d'adhésif avec les doigts.

REMARQUES

- La peau sur laquelle on applique le patch transdermique doit être sèche, propre et intacte.
- L'utilisation de crèmes, de lotions ou de poudres peut entraîner une diminution de l'adhérence du patch transdermique.
- Le patch transdermique sera de préférence collé à un endroit où se forment peu de plis lors des mouvements, par exemple sur l'abdomen, la cuisse, le dos,... mais jamais sur la poitrine!
- Un nouveau patch transdermique ne peut pas être appliqué immédiatement sur la peau au même endroit. Un laps de temps d'au moins 1 semaine doit être observé entre deux applications d'un patch transdermique au même endroit.
- La partie du corps sur laquelle on colle le patch transdermique, ne peut pas être directement exposée à la lumière solaire.
- Avec un patch transdermique bien collé, on peut prendre une douche ou un bain. Si le patch transdermique vient à se détacher malgré tout, il peut être recollé sur la peau sèche par la suite. Avant une séance de sauna, il est recommandé de retirer le patch transdermique, puis d'en coller immédiatement un nouveau après le sauna.
- Si le patch transdermique s'est détaché et qu'on l'a perdu ou qu'il est devenu inutilisable, il doit être remplacé par un nouveau patch transdermique. Le jour normal de remplacement reste cependant maintenu.

4.3 Contre-indications

- Présence ou suspicion d'un cancer du sein ; antécédents de cancer du sein ;
- Présence ou suspicion d'autres tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (p.ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Hémorragies gynécologiques dont la cause n'est pas établie.
- Antécédents de thrombo-embolies veineuses ou thrombo-embolies veineuses actuelles (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Affections artérielles thrombo-emboliques actives ou subies récemment (accident vasculaire cérébral, angine de poitrine, infarctus du myocarde) ;
- Affections thrombophiliques connues (telles que déficiences en protéine C, en protéine S, ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Maladie hépatique aiguë, ou affection hépatique dans l'anamnèse, aussi longtemps que les résultats des tests de la fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- Porphyrie ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes de post-ménopause, un THS ne doit être instauré que pour des symptômes qui affectent négativement la qualité de vie. Dans tous les cas, les risques et avantages doivent être évalués très soigneusement au moins une fois par an et le THS ne doit être poursuivi qu'aussi longtemps que les avantages l'emportent sur les risques.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice / risque pourrait cependant être plus favorable chez celles-ci que chez les femmes plus âgées

Examen clinique / suivi médical

Résumé des caractéristiques du produit

- Avant d'instaurer le traitement par System ou lorsque le traitement est repris après une interruption, il convient d'effectuer une anamnèse personnelle et familiale complète. Un examen physique (y compris gynécologique et mammaire) doit avoir lieu à partir de cette anamnèse, des contre-indications et des mesures de précaution. Au cours de la période de traitement, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers dont la fréquence et la nature seront adaptées individuellement. Les femmes seront informées des types de changements dans leurs seins qui doivent les inciter à consulter leur médecin ou leur infirmier/-ère (voir aussi la rubrique « Cancer du sein »). Un examen périodique, y compris une mammographie, doit être effectué conformément aux directives actuellement en vigueur pour les femmes en bonne santé, en tenant compte à cet égard des besoins médicaux individuels.

Affections nécessitant une surveillance :

- Si l'une des affections suivantes est présente, a été présente dans le passé et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente devra faire l'objet de contrôles supplémentaires. Il convient de tenir compte du fait que le traitement par System pourrait aggraver ou faire réapparaître ces affections. C'est surtout vrai en cas de :
 - Leiomyome (myome ou fibrome utérin) ou endométriose ;
 - La présence de facteurs de risque d'affections thrombo-emboliques (voir plus loin) ;
 - Présence de facteurs de risque pour les tumeurs sensibles aux œstrogènes (par exemple cancer du sein chez un membre de la famille directe [parenté au 1^{er} degré]) ;
 - Hypertension ;
 - Maladie hépatique (par ex. adénome hépatique) ;
 - Diabète, avec ou sans symptômes vasculaires ;
 - Cholélithiase ;
 - Migraine ou céphalée (sévère) ;
 - Lupus érythémateux systémique ;
 - Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir plus loin) ;
 - Épilepsie ;
 - Asthme ;
 - Otosclérose.

Motifs justifiant un arrêt immédiat du traitement :

L'hormonothérapie substitutive doit être immédiatement arrêtée si une contre-indication est mise en évidence, ainsi que dans l'une des situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique ;
- Augmentation significative de la tension artérielle ;
- Première apparition d'une céphalée de type migraineux ;
- Grossesse.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre augmente en cas de prise d'œstrogènes seuls pendant une période prolongée. L'augmentation signalée du risque de cancer endométrial chez les utilisatrices d'œstrogènes varie d'un risque 2 à 12 fois plus élevé par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque reste augmenté pendant au moins 10 ans.
- L'adjonction cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/ par cycle de 28 jours, ou un traitement combiné œstroprogestatif continu chez des femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, fournit une protection contre le risque accru associé aux œstrogènes seuls. Un tel traitement séquentiel par œstrogène/ association œstroprogestative entraîne des saignements cycliques chez la plupart des femmes.

Résumé des caractéristiques du produit

- En ce qui concerne les patchs transdermiques d'un dosage supérieur à 50 microgrammes par jour, l'innocuité des progestatifs ajoutés pour l'endomètre n'a pas été démontrée.
- Des saignements vaginaux intermittents et du spotting peuvent se produire pendant les premiers mois du traitement. Si de tels saignements intermittents ou spotting apparaissent assez longtemps après le début du traitement, ou persistent après l'arrêt du traitement, un examen plus approfondi est indiqué. Cela peut impliquer la réalisation d'une biopsie de l'endomètre afin de pouvoir exclure l'existence d'une tumeur maligne.
- Une monothérapie aux œstrogènes peut donner lieu à une dégénérescence pré-maligne ou maligne dans des foyers d'endométriase résiduels. C'est pourquoi il convient d'envisager l'adjonction de progestatifs au traitement œstrogénique substitutif chez les femmes ayant subi une hystérectomie en raison d'une endométriase, en cas de présence connue de foyers d'endométriase résiduels.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement par une association œstroprogestative :

- Un risque accru de cancer du sein a été démontré de manière systématique chez les femmes qui utilisent une association œstroprogestative en tant que THS, à la fois dans l'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives. L'augmentation du risque devient manifeste après environ 3 (1-4) ans d'utilisation (voir rubrique 4.8).

Monothérapie aux œstrogènes

- Dans l'étude WHI, aucun risque accru de cancer du sein n'a été observé chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement indiqué une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, ce risque étant plus faible que l'augmentation observée chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif, en particulier par une association œstroprogestative, augmente la densité des clichés mammographiques, ce qui peut être défavorable pour la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thrombo-embolies veineuses

Résumé des caractéristiques du produit

- Le THS est associé à une multiplication par 1,3 à 3 du risque d'apparition d'une thrombo-embolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité que cela arrive est plus forte au cours de la première année du THS que par la suite (voir rubrique 4.8).
- Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque accru de TEV. Un THS peut augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez les patients (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque généralement reconnus pour les TEV sont : l'utilisation d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la grossesse/la période postpartum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle éventuel des varices dans les TEV.
- Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, on veillera attentivement à appliquer les mesures prophylactiques visant à prévenir les TEV post-chirurgicales. Si une immobilisation prolongée doit faire suite à une chirurgie électorale, on envisagera si possible d'arrêter temporairement le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention, et le traitement ne sera réinstauré que lorsque la femme sera à nouveau complètement mobilisée.
- Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent au premier degré dont l'anamnèse comporte une thrombose à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après avoir fourni une information détaillée concernant les limitations d'un tel examen (un dépistage ne permet d'identifier qu'une fraction des affections thrombophiliques). Si l'on identifie une affection thrombophilique héréditaire qui va de pair avec une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est « sévère » (par exemple déficiences en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou une combinaison d'anomalies), un THS est contre-indiqué.
- Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Au cas où une TEV se déclarerait après l'instauration du traitement par System, celui-ci devra être arrêté. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si elles développent des symptômes potentiellement thrombo-emboliques (par ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine ou dyspnée).

Maladies coronariennes

- Les études randomisées contrôlées n'ont fourni aucune preuve d'un effet protecteur contre l'infarctus du myocarde chez des femmes avec ou sans cardiopathies coronariennes existantes qui avaient reçu une association œstroprogestative ou un œstrogène seul.

Traitement par une association œstroprogestative :

Le risque relatif de cardiopathie coronarienne est légèrement augmenté pendant l'utilisation d'un THS œstroprogestatif combiné. Comme le risque absolu de présenter une cardiopathie coronarienne dépend fortement de l'âge au départ, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne suite à l'utilisation d'un œstroprogestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause. Cependant, ce nombre va augmenter avec l'âge.

Monothérapie aux œstrogènes

Dans les essais contrôlés randomisés, aucune augmentation du risque de cardiopathie coronarienne n'a été observée chez les femmes hystérectomisées et utilisant une monothérapie aux œstrogènes.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

- Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique a été observée chez les femmes traitées par une association œstroprogestative ou par des œstrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque d'accident vasculaire cérébral est initialement très dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un AVC chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Autres affections

- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique. Les patientes dont la fonction cardiaque ou rénale est diminuée doivent dès lors être suivies de près.
- Les femmes atteinte d'une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant un traitement œstrogénique ou un THS car dans de rares cas, chez des patientes présentant cette anomalie, on a signalé une forte augmentation du taux sanguin de triglycérides, avec comme conséquence une pancréatite.
- Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Les œstrogènes provoquent une augmentation de la TBG (*thyroid binding globulin*), ce qui conduit à une élévation de l'hormone thyroïdienne circulante totale mesurée à l'aide d'iode lié aux protéines (PBI – *protein-bound iodine*), les taux de T4 (mesure sur colonne ou par *radio-immuno-assay*) ou les taux de T3 (*radio-immuno-assay*). La fixation de la T3 sur la résine diminue à la suite de l'augmentation de la TBG. Les valeurs des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux d'autres protéines de liaison peuvent également augmenter dans le sérum, comme la CBG (*corticoid binding globulin*) et la SHBG (*sex-hormone binding globulin*), lesquelles conduisent respectivement à une augmentation des taux sanguins de corticostéroïdes et d'hormones sexuelles. Les concentrations des fractions libres ou biologiquement actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/ substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Le THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines indications permettent de penser qu'il existe un risque accru de démence probable chez les femmes qui ont commencé à utiliser un THS combiné ou un THS à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

ALAT-élévation

- Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.
- Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté par l'utilisation simultanée d'inducteurs d'enzymes stimulant le métabolisme de médicaments, à savoir les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (p.ex. barbituriques, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et méprobamate) ou les agents anti-infectieux (p.ex. rifampicine, rifabutine, bosentan et certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme la névirapine et l'éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme étant des inhibiteurs puissants des iso-enzymes du cytochrome P450, ont seulement un effet inducteur lorsqu'ils sont utilisés en même temps que des hormones stéroïdiennes. Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes.

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) peut conduire à une diminution de l'effet et des changements dans le profil de saignement de l'utérus.

Effet de THS œstrogéniques sur d'autres médicaments

Il a été démontré que l'administration de lamotrigine concomitamment à des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, entraîne une réduction significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine par l'effet d'une induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Ceci peut réduire la maîtrise des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction possible entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, un effet similaire peut être attendu avec un THS. Cela peut conduire à une diminution de la maîtrise des crises épileptiques chez les patientes qui utilisent les deux médications simultanément.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir avec ou sans ribavirine, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec les associations médicamenteuses suivantes : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine ; glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

En cas d'administration transdermique, l'effet de premier passage hépatique est évité et c'est pourquoi les œstrogènes administrés par voie transdermique peuvent être moins influencés par les inducteurs enzymatiques que les hormones à prendre par voie orale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Systen n'est pas indiqué durant la grossesse. Si une grossesse survient pendant un traitement par Systen, celui-ci doit être arrêté immédiatement.

À ce jour, aucun risque tératogène ou fœtotoxique n'a été mis en évidence dans les résultats de la plupart des études épidémiologiques pertinentes pour l'évaluation des effets d'une exposition fœtale accidentelle aux œstrogènes.

Allaitement

System n'est pas indiqué durant la période de lactation.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

L'innocuité de System a été étudiée chez 2584 femmes qui participaient à 15 essais cliniques et chez qui System avait été appliqué au moins une fois. Dans 8 des 15 essais cliniques, ces femmes ont également été interrogées sur les signes et symptômes observés au site d'application (N = 1739 femmes). A partir des données d'innocuité compilées issues de ces études cliniques, il s'avère que les effets indésirables signalés le plus fréquemment (incidence $\geq 5\%$) sont les suivants (avec mention du % d'incidence) : éruption cutanée au site d'application (20,8%), prurit au site d'application (19,8%) érythème au site d'application (8,5%), céphalées (7,8%) et douleur mammaire (6,6%).

Le tableau suivant montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de System dans les essais cliniques ou pendant l'expérience acquise après la commercialisation, en ce compris les effets indésirables précités. Les catégories de fréquence montrées sont basées sur les définitions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables

Système/ classe d'organes	Effets indésirables				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1.000)	Indéterminée
Infections et infestations			Candidose génitale		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Cancer du sein	Cancer de l'endomètre
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		
Affections psychiatriques		Mélancolie			
Affections du système nerveux		Migraine, étourdissements, céphalées		Épilepsie	Accident vasculaire cérébral
Affections cardiaques			Palpitations cardiaques		Infarctus du myocarde
Affections vasculaires				Thrombose	Thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, nausées	Flatulences	Distension abdominale	

Résumé des caractéristiques du produit

Système/ classe d'organes	Effets indésirables				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1.000)	Indéterminée
Affections hépatobiliaires				Cholélithiase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée			Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Myalgie		
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur mammaire, métrorragie	Grossissement des seins, dysménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Démangeaisons au site d'application*, éruption au site d'application*	Douleur, érythème au site d'application*, œdème au site d'application*, réaction au site d'application	Œdème, œdème généralisé, œdème périphérique		
Investigations		Augmentation du poids			

* Signes et symptômes au sujet desquels les femmes ont été spécifiquement interrogées (questions avec réponse oui/non) dans 8 essais cliniques avec System

Risque de cancer du sein

- Un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de carcinome du sein a été rapporté chez des femmes ayant utilisé un THS œstroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- Chez les utilisatrices d'une monothérapie aux œstrogènes, l'augmentation du risque est plus faible que chez celles utilisant des associations œstroprogestatives.
- L'ampleur du risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats de la plus vaste étude randomisée contrôlée versus placebo (l'étude WHI) et de la plus grande méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-dessous.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

– Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) *	Risque relatif	Nombres de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogène seul			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²)			
Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également.			

– Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8
* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²)			
Remarque: étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Etudes WHI US – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans*	Risque relatif & IC à 95 %	Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
CEE œstrogènes seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA œstrogène & progestatif §			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Etude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein.
 § Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices

Risque de cancer endométrial :

Femmes en post-ménopause avec utérus

Le risque de cancer endométrial est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS. Chez les femmes avec utérus, l'utilisation d'une monothérapie aux œstrogènes n'est pas recommandée parce qu'elle augmente le risque de carcinome endométrial (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée d'utilisation de la monothérapie aux œstrogènes et de la dose d'œstrogènes, l'augmentation du risque de carcinome endométrial a varié dans les études épidémiologiques entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour chaque tranche de 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'adjonction d'un progestatif à la monothérapie aux œstrogènes pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans la *Million Women Study*, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer endométrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque de thrombo-embolie veineuse :

Le THS est associé à une multiplication par 1,3 à 3 du risque relatif de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus susceptible de se produire dans la première année de THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous :

Études WHI – risque supplémentaire de TEV pendant 5 ans d'utilisation

Catégorie d'âge (ans)	Incidence par 1000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95%	Cas additionnels par 1000 femmes utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95%)
THS à base d'œstrogènes oraux seuls*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
THS à base d'une association œstroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Étude chez des femmes hystérectomisées

Risque de cardiopathies coronariennes :

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de plus de 60 ans en cas de THS œstroprogestatif combiné (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

- L'utilisation d'un traitement par œstrogènes seuls et d'un traitement œstroprogestatif est associée à une augmentation allant jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté pendant l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais comme le risque au départ (*baseline*) dépend étroitement de l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.4)

Études WHI combinées – risque supplémentaire d'AVC ischémique* pendant 5 ans d'utilisation

Catégorie d'âge (ans)	Incidence par 1000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95%	Cas additionnels par 1000 femmes utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Aucune différenciation n'a été faite entre AVC ischémique et hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été associés à un traitement œstroprogestatif:

- Maladies de la vésicule biliaire.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les études de toxicité aiguë n'ont révélé aucun risque d'effets indésirables aigus en cas d'ingestion accidentelle de plusieurs fois la dose thérapeutique quotidienne. Le surdosage est peu probable avec cette forme d'administration. Les symptômes qui peuvent apparaître en cas de surdosage chez certaines femmes sont : une sensation désagréable dans les seins, des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux intermittents, des crampes abdominales et/ou une sensation de ballonnement. Il n'existe aucun antidote spécifique et le

traitement est symptomatique. Le(s) patch(s) transdermique(s) doi(ven)t être retiré(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Les patches transdermiques System sont constitués d'une feuille transparente et d'une couche adhésive protégée par un feuillet détachable. La couche adhésive sert non seulement de réservoir à la substance active, mais elle en contrôle aussi la libération. Cette forme galénique assure une libération contrôlée de l'œstradiol : après avoir traversé la peau, l'œstradiol arrive directement dans la circulation et peut être transporté vers les organes-cibles.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Œstrogènes

Code ATC : G03CA03

Œstradiol hémihydraté :

L'œstradiol, 17 β -œstradiol synthétique, est le principe actif et est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. C'est un substitut pour la perte de production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et il soulage les symptômes de la ménopause. Les œstrogènes préviennent la perte de masse osseuse après la ménopause ou après une ovariectomie.

Informations sur les études cliniques :

Un soulagement des symptômes de la ménopause a été atteint dans les premières semaines du traitement par System.

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée pendant 12 semaines chez des femmes ménopausées sujettes à au moins 8 bouffées congestives modérées à graves par jour, System a produit une diminution statistiquement significative des bouffées congestives modérées à graves et une diminution du nombre total journalier de bouffées congestives, comparativement au placebo. Le traitement par System a produit une réduction de 86% dans la fréquence de l'ensemble des bouffées congestives, par rapport à 55% avec le placebo. Une diminution du nombre moyen de bouffées congestives légères, modérées et sévères a été observée entre le point de départ (*baseline*) et la semaine 12 dans le groupe de traitement. Le pourcentage de femmes n'ayant plus rapporté aucun symptôme de la semaine de 9 à la semaine 12 a été de 38% dans le groupe de traitement par System par rapport à 5% dans le groupe placebo.

Au cours d'une étude ouverte d'une durée de 1 an, des saignements de privation réguliers ont été observés chez > 60% des femmes, avec une durée moyenne de 4 jours. Ces saignements de privation commençaient généralement après au moins 7 jours de traitement par des progestatifs. Des saignements vaginaux intermittents et/ou du spotting ont été observés chez < 5% des femmes.

Prévention de l'ostéoporose

Le manque d'œstrogènes consécutif à la ménopause est associé à une dégradation osseuse croissante et à une diminution de la masse osseuse. Par conséquent, si l'on veut prévenir l'apparition d'ostéoporose chez les femmes présentant un risque accru d'ostéoporose future, le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après l'apparition de la ménopause. L'effet des œstrogènes sur la densité minérale osseuse (DMO) est proportionnel à la dose, mais la relation n'est pas linéaire. La protection semble être efficace aussi longtemps que le traitement est poursuivi. Après l'arrêt du THS, la perte de masse osseuse se produit avec la même rapidité que chez les femmes non traitées.

Dans une étude clinique de System avec contrôle placebo d'une durée de 2 ans, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a été de $4,46 \pm 4,04\%$ (moyenne \pm É-T).

Le pourcentage de femmes ayant pu maintenir ou améliorer leur valeur de DMO au niveau du rachis lombaire a été de 84%.

System a également montré un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation de la DMO au niveau du col du fémur a été de $1,26 \pm 2,86\%$. Le pourcentage de femmes ayant pu maintenir ou améliorer leur valeur de DMO au niveau du col du fémur a été de 65 %. Pour la hanche totale, l'augmentation de la DMO a été de $2,17 \pm 2,33\%$. Le pourcentage de femmes ayant pu maintenir ou améliorer leur valeur de DMO dans la hanche totale a été de 93%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Quatre heures après l'application d'un patch transdermique System sur la peau, le taux sérique d'œstradiol (mesuré au moyen du kit *DPC Double Antibody*) est augmenté, passant d'un taux initial moyen d'environ 6 pg/ml à un taux moyen de 16 pg/ml. Si l'on mesure les taux sériques d'œstradiol 10 heures après l'application du patch transdermique, on obtient des taux sériques moyens de 28 pg/ml, le pic atteignant environ 34 pg/ml. Les taux plasmatiques d'œstradiol restent augmentés jusqu'à la fin de la période d'application (96 heures). Vingt-quatre heures après le retrait du patch transdermique, les taux sériques d'œstradiol reviennent à leur niveau initial.

Dans le foie, l'œstradiol est oxydé en œstrone, pharmacologiquement moins active, qui, à son tour, est hydratée pour former de l'œstriol. L'œstradiol et l'œstrone peuvent se transformer l'un en l'autre au niveau du foie. L'œstrone subit un cycle entéro-hépatique. Les deux substances sont principalement éliminées par l'urine, sous forme de glucurono- ou de sulfo-conjugués. L'œstradiol est assez rapidement éliminé du plasma; sa demi-vie d'élimination est d'environ une heure. Contrairement aux préparations orales, on observe lors de l'utilisation de System un rapport œstradiol /œstrone inférieur à 2, ce qui est comparable au rapport observé chez les femmes post-ménopausées.

On évalue la clairance métabolique à environ $900 \text{ l/m}^2/\text{jour}$.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche adhésive : copolymère d'acrylate /acrylate de vinyle duro-tak 280-2287, gomme de guar (E 412)

Couche de protection : feuille de polyéthylène-téréphtalate (PET) Hostaphan MN 19

6.2 Incompatibilités

L'utilisation de crèmes, de lotions ou de poudres sur la zone de peau où le patch transdermique sera appliqué peut entraîner une diminution de l'adhérence du patch transdermique.

6.3 Durée de conservation

System a une durée de validité de 2 ans.

Le produit peut s'utiliser jusqu'à la date de péremption figurant sur l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

System est un patch transdermique à libération contrôlée (un patch thérapeutique transdermique, en abrégé TTS pour *Transdermal Therapeutic System*) destiné à être appliqué sur la peau. Le patch transdermique System contient 3,10 mg d'œstradiol sous la forme de 3,20 mg d'œstradiol hémihydraté, et présente une surface de 16 cm². Emballage de 6, 24 et 26 patch transdermiques.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les patches transdermiques usagés doivent être pliés en deux avec le côté collant vers l'intérieur et ensuite jetés avec les déchets ménagers (ils ne seront pas éliminés via la chasse des toilettes).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 156204
LU: 1999065717
1*24 patches: 0539341

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

9 décembre 1991

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2025