

1. LEGEMIDLETS NAVN

Estradot 25 mikrog/24 timer depotplaster
Estradot 37,5 mikrog/24 timer depotplaster
Estradot 50 mikrog/24 timer depotplaster
Estradot 75 mikrog/24 timer depotplaster
Estradot 100 mikrog/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2,5 cm² plaster som inneholder 0,39 mg østradiol (som hemihydrat) med en frigivelseshastighet på 25 mikrogram østradiol pr. 24 timer.

3,75 cm² plaster som inneholder 0,585 mg østradiol (som hemihydrat) med en frigivelseshastighet på 37,5 mikrogram østradiol pr. 24 timer.

5 cm² plaster som inneholder 0,78 mg østradiol (som hemihydrat) med en frigivelseshastighet på 50 mikrogram østradiol pr. 24 timer.

7,5 cm² plaster som inneholder 1,17 mg østradiol (som hemihydrat) med en frigivelseshastighet på 75 mikrogram østradiol pr. 24 timer.

10 cm² plaster som inneholder 1,56 mg østradiol (som hemihydrat) med en frigivelseshastighet på 100 mikrogram østradiol pr. 24 timer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Estradot er et rektangulært plaster med runde hjørner. Det består av et østradiolholdig, trykksensitivt, selvklebende lag med en gjennomsiktig plastfilm på den ene siden og en beskyttelsesfilm på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsterapi (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

For Estradot 50, 75 og 100 mikrog/24 timer også: Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner med økt risiko for fremtidige osteoporotiske brudd, og som ikke tolererer andre legemidler som er godkjent ved osteoporoseprofylakse, eller der disse er kontraindisert.

Det foreligger begrenset erfaring på behandling av kvinner over 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depotplasteret appliseres to ganger i uken, dvs. hver tredje eller fjerde dag.

Symptomer på østrogenmangel:

Estradot er tilgjengelig i fem styrker: 25, 37,5, 50, 75 og 100 mikrog/24 timer. For initiering og vedlikeholdsbehandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose benyttes og med korteste behandlingsvarighet (se også pkt. 4.4.). Avhengig av klinisk respons kan dosen deretter justeres i henhold til pasientens individuelle behov. Dersom responsen ikke er tilfredsstillende etter tre måneder, dvs. at symptomene ikke lindres, kan dosen økes. Dersom det oppstår tegn på overdosering (f.eks. brystspenning), må dosen reduseres.

Postmenopausal osteoporoseprofylakse:

Estradot er tilgjengelig i tre styrker: 50, 75 og 100 mikrog/24 timer.

Behandlingen initieres alltid med Estradot 50 mikrog/24 timer. Dosejusteringer kan gjøres ved bruk av Estradot 50, 75 og 100 mikrog/24 timer.

Generelt

Estradot gis som kontinuerlig behandling (applisering to faste dager i uken uavbrutt).

Hos kvinner med intakt uterus bør Estradot kombineres med et gestagen godkjent for tilleggsbehandling ved østrogensubstitusjon. Gestagenet gis etter et kontinuerlig sekvensielt doseringsregime, mens østrogenet gis kontinuerlig. Gestagentilskudd gis sekvensielt i minst 12-14 dager av hver 28-dagers syklus.

Med mindre det foreligger en tidligere diagnose for endometriose, anbefales ikke gestagentilskudd til hysterektomerte kvinner.

Tidligere ubehandlede kvinner eller kvinner som bytter fra et kontinuerlig østrogen-gestagenpreparat, kan starte behandlingen med Estradot umiddelbart.

Kvinner som skal bytte fra sekvensiell behandling bør begynne Estradotbehandlingen dagen etter at forrige regime ble avsluttet.

Administrasjonsmåte

Den selvklebende siden av Estradot festes på et rent og tørt område på abdomen. **Estradot må ikke festes på brystene.**

Estradot skal skiftes to ganger i uken. Applikasjonsstedet må varieres og det bør gå minst én uke før et nytt plaster festes på nøyaktig samme hudområde. Det valgte hudområdet bør være intakt og uten irritasjon og huden bør ikke være fet. Midjen bør unngås siden stramme klær kan løsne plasteret. Plasteret påsettes umiddelbart etter at posen er åpnet og beskyttelsesfilmen er fjernet. Plasteret festes ved at det presses hardt med håndflaten i ca. 10 sekunder. Sørg for at det er god kontakt, særlig i kantene.

Dersom plasteret faller av, kan det samme plasteret festes på nytt. Om nødvendig kan et nytt plaster appliseres. I begge tilfeller bør det opprinnelige behandlingsregimet fortsette. Plasteret kan beholdes på ved dusjing og bading.

Dersom kvinnen glemmer å bytte plaster, skal hun applisere et nytt plaster så raskt som mulig. Neste plaster bør appliseres i henhold til det opprinnelige behandlingsregimet. Avbrutt behandling kan øke sannsynligheten for uregelmessige blødninger og spotting.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer)
- Genitalieblødning av ukjent årsak
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile lidelser (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)

- Aktiv eller nylig gjennomgått arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere tilfeller av leversykdom så lenge leverfunksjonen ikke er blitt normalisert
- Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

HRT-behandling av postmenopausale symptomer bør kun initieres når symptomene har negativ effekt på livskvaliteten. Det bør i alle tilfeller foretas en grundig vurdering av nytte/risiko minst én gang i året. Substitusjonsbehandlingen bør kun fortsette dersom fordelene av behandlingen oppveier en mulig risiko.

Estradot 25 mikrog/24 timer og Estradot 37,5 mikrog/24 timer er ikke indisert ved osteoporose.

Dokumentasjon vedrørende risikoer forbundet med HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. På grunn av det lave nivået for absolutt risiko hos yngre kvinner, synes imidlertid nytte/risiko-balansen å være gunstigere hos yngre enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandling med HRT initieres eller gjenopptas, skal det tas en fullstendig anamnese, inkludert familieanamnese. En nøye generell klinisk undersøkelse (inkludert bekken og bryster) bør gjennomføres med tanke på anamnesen og med hensyn til kontraindikasjoner og advarsler mot bruk.

Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller som individuelt tilpasses den enkelte kvinne hva gjelder hyppighet og undersøkelsens innhold. Kvinner må oppfordres til å ta kontakt med lege dersom de får forandringer i brystene (se avsnittet "Brystkreft" nedenfor). Undersøkelser, inkludert egnede bildediagnostiske metoder, f. eks. mammografi, bør utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis, og tilpasses den enkeltes kliniske behov.

Tilstander som trenger oppfølging

Dersom én eller flere av følgende tilstander er til stede, dersom de har forekommet tidligere og/eller er blitt forverret under svangerskap eller ved tidligere hormonbehandling, bør kvinnen følges opp nøye. Vær oppmerksom på at disse tilstandene kan forverres eller komme tilbake ved bruk av Estradot, spesielt:

- Leiomyom (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se under)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. arvelig brystkreft i direkte nedadstigende linje
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestensykdom
- Migræne eller (alvorlig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidligere endometriehyperplasi (se under)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

Hendelser som gir grunn til umiddelbar seponering

Behandlingen bør seponeres dersom en kontraindikasjon oppdages, samt i følgende situasjoner:

- Ikterus eller forverring av leverfunksjonen
- Signifikant blodtryksstigning
- Ny migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus øker risikoen for endometriehyperplasi og karsinom hvis østrogen alene gis over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriecancer blant brukere av østrogen alene er fra 2 til 12 ganger høyere enn hos ikke-brukere, avhengig av behandlingens varighet og østrogendosen (se pkt. 4.8). Etter avsluttet behandling kan risikonivået være forhøyet i minst 10 år.

Et syklisk tillegg av gestagen i minst 12 dager pr. måned/en 28-dagers syklus, eller kontinuerlig kombinert østrogen/gestagen-behandling av ikke hysterektomerte kvinner, forebygger den forhøyede risikoen forbundet med HRT-behandling med østrogen alene.

Sikkerhet med tanke på endometriet ved tilleggsbehandling med gestagener er ikke undersøkt ved bruk av Estradot 75 eller 100 mikrog/24 timer.

Gjennombruddsblødninger og spotting kan forekomme i løpet av de første behandlingsmånedene. Dersom blødninger eller spotting oppstår etter en tids behandling eller vedvarer etter at behandlingen er avsluttet, bør etiologien utredes. Dette kan innebære endometriebiopsi for å utelukke malignitet.

Østrogenstimulering alene kan føre til premaligne eller maligne endringer i gjenværende endometrioesev. Ved kjent gjenværende endometrioesev bør tilskudd av gestagen overveies hos kvinner som er hysterektomert på grunn av endometrioese.

Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og gestagen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinasjonsbehandling med østrogen-gestagen

- Den randomiserte, placebokontrollerte studien "the Women's Health Initiative study" (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/gestagen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene

- WHI-studien fant ingen økning i risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som fikk HRT-behandling med østrogen alene. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft, som er lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-gestagenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-gestagen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibilder. Dette kan virke forstyrrende ved radiologisk påvisning av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker HRT med østrogen alene eller østrogen/gestagen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for HRT kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

- HRT er assosiert med en 1,3-3 ganger økt risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Det er mer sannsynlig at en slik hendelse vil inntreffe i løpet av det første behandlingsåret enn senere (se pkt. 4.8).
- Kjente risikofaktorer for utvikling av VTE er gjennomgått VTE, bruk av østrogener, høyere alder, omfattende kirurgi, langvarig immobilitet, overvekt (Body Mass Index > 30 kg/m²), graviditet/postpartum periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er usikkert hvorvidt åreknuter disponerer for VTE.
- Pasienter med kjent trombofili har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Hos kvinner som allerede behandles kronisk med antikoagulantia bør det foretas en nøye vurdering av fordeler og risiko ved substitusjonsbehandling.
- Som hos alle postoperative pasienter bør profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter inngrepet. Dersom langvarig immobilisering vil etterfølge planlagt kirurgi bør HRT-behandlingen seponeres midlertidig 4-6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjeninnsettes før pasienten er fullstendig mobilisert.
- Hos kvinner som ikke har egen anamnese på VTE, men der dette har oppstått hos en av de nærmeste slektningene (mor, far, barn) tidlig i livet, kan screening tilbys etter nøye rådgiving vedrørende begrensningene (bare en andel av trombofile defekter identifiseres ved screening). Hvis en trombofil defekt identifiseres og samsvarer med trombose hos familiemedlemmer eller hvis defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter) kontraindiseres HRT.
- Dersom VTE utvikles etter at behandling er startet, bør legemidlet seponeres. Pasienten må informeres om å kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på tromboembolisk sykdom skulle oppstå (f.eks. smertefull hevelse i beina, plutselig brystsmerte, pustebesvær).

Koronar arteriell sykdom (CAD)

- Randomiserte, kontrollerte studier har ikke vist beskyttelse mot myokardinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende koronar arteriell sykdom som fikk kombinert østrogen/gestagen eller HRT-behandling med østrogen alene.

Kombinert behandling med østrogen-gestagen

Den relative risiko for koronar arteriell sykdom er noe økt ved kombinert HRT-behandling med østrogen-gestagen. Siden absolutt risiko for koronar arteriell sykdom ved baseline er svært aldersavhengig, er antall ekstra tilfeller av koronar arteriell sykdom som skyldes østrogen-gestagenbruk, svært lav hos friske kvinner nær menopause, men den vil øke med høyere alder.

Østrogen alene

Randomiserte kontrollerte data har ikke funnet noen økning i koronar arteriell sykdom hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling med østrogen alene.

Iskemisk slag

- Kombinert behandling med østrogen-gestagen og behandling med østrogen alene er forbundet med en opp til 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid fra inntreden av menopause. Siden baselinerisikoen for slag avhenger sterkt av alder, vil imidlertid den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder (se pkt. 4.8).

Alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner

- Tilfeller av anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, som oppstår når som helst under behandling med østradiol og som krever øyeblikkelig medisinsk behandling, har blitt rapportert ved bruk etter markedsføring.

Angioødem

- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.
- Pasienter som utvikler angioødem ved behandling med østradiol bør ikke få Estradot igjen.

Andre tilstander

- Østrogener kan forårsake væskeretensjon. Pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon bør derfor observeres nøye.
- Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye under behandling med østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling da sjeldne tilfeller av pankreatitt som skyldes kraftig økning av plasmatriglyserider er rapportert ved bruk av østrogenpreparater ved denne tilstanden.
- Østrogener øker tyreoidabindende globulin (TBG), som fører til økt sirkulerende totalt tyreoidahormon, målt ved proteinbundet jod, T4-nivåer (ved søyle eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). Opptak av T3 resin reduseres, noe som reflekterer forhøyet TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindende proteiner, som kortikosteroidbindende globulin og kjønnshormonbindende globulin, kan være forhøyet i serum og gi økte konsentrasjoner av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Konsentrasjonen av fritt eller biologisk aktivt hormon forblir uforandret. Andre plasmaproteiner kan bli forhøyet (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin og ceruloplasmin).
- HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det foreligger indikasjoner på økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som starter kontinuerlig kombinasjonsbehandling eller HRT-behandling med østrogen alene etter fylte 65 år.
- Kontaktallergi kan oppstå ved alle lokale applikasjoner. Selv om det er ekstremt sjeldent, bør kvinner som utvikler kontaktallergi overfor bestanddeler i plasteret advares mot alvorlige allergiske reaksjoner som kan oppstå hvis de fortsetter å bruke plasteret.

Forhøyet ALAT

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og som samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er forsiktighet imidlertid nødvendig ved samtidig administrering av følgende kombinasjonsbehandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metaboliseringen av østrogener (og gestagener) kan økes ved samtidig bruk av legemidler som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P-450 enzymene, som antiepileptika

(f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) og antimikrobielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir er kjente kraftige inhibitorer, men disse kan også ha induserende egenskaper når de gis i kombinasjon med steroidhormoner. Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen til østrogener (og gestagener).

Østradiol metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Samtidig administrering av hemmere av CYP3A4 slik som ketokonazol og erytromycin kan derfor resultere i økt eksponering av østradiol.

Ved transdermal tilførsel unngås "first pass"-metabolisme i leveren. Av den grunn vil sannsynligvis transdermalt tilført østrogen (og gestagen) bli mindre påvirket av enzyminduserende preparater enn orale hormoner.

Klinisk sett kan økt metabolisme av østrogener og gestagener føre til minsket effekt og endret vaginal blødningsprofil.

Noen laboratorietester kan påvirkes av østrogenterapi, som tester på glukosetoleranse eller tyroideafunksjon.

Farmakodynamiske interaksjoner

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble økninger i ALAT også observert hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos kvinner som brukte legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og legemidler som inneholder østrogener andre enn etinyløstradiol slik som østradiol

Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er forsiktighet imidlertid nødvendig ved samtidig administrering av følgende kombinasjonsbehandlinger: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin; glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.4).

Effekt av hormonsubstitusjonsbehandling med østrogener på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogener, har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginlukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonsubstitusjonsbehandling og lamotrigin ikke er undersøkt, er det forventet at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Estradot skal ikke brukes ved graviditet. Hvis graviditet oppdages under behandling med Estradot skal preparatet seponeres umiddelbart.

Resultater fra epidemiologiske studier til nå indikerer ingen teratogene eller fosterskadelige effekter etter utilsiktet føtal eksponering for østrogen.

Amming

Estradot skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Estradot har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mildt erytem ved applikasjonsstedet var den mest vanlige rapporterte bivirkningen (16,6 %). Erytemet ble oppdaget i form av flassing fra huden etter at plasteret var fjernet. Det ble også rapportert om mild kløe og utslett rundt applikasjonsstedet.

Bivirkninger (tabell 1) er rangert under frekvensoverskrifter, den hyppigste først, ved å følge følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frevensgruppering, er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger har vært rapportert fra kliniske studier og etter markedsføringstillatelse ved bruk av enten Estradot eller østrogenbehandling generelt:

Tabell 1

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Ikke kjent*:	Brystkreft.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitet.
Svært sjeldne:	Urticaria, anafylaktisk reaksjon.
Ikke kjent*:	Anafylaktoid reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne:	Redusert karbohydrat-toleranse.
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon, nervøsitet, affektlabilitet.
Sjeldne:	Libidoforstyrrelse.
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine.
Vanlige:	Søvnløshet.
Mindre vanlige:	Migrene, svimmelhet.
Sjeldne:	Paraesthesier.
Svært sjeldne:	Chorea.
Øyesykdommer	
Svært sjeldne:	Intoleranse for kontaktlinser.
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon.
Sjeldne:	Venøs embolisme.
Ikke kjent*:	Embolisme.
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, dyspepsi, diaré, magesmerter, oppblåsthet.
Mindre vanlige:	Oppkast.

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Cholelithiasis (gallestein).

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Reaksjoner på applikasjonsstedet**, erytem.

Vanlige: Akne, utslett, tørr hud, kløe.

Mindre vanlige: Misfarging av hud.

Sjeldne: Alopecia.

Svært sjeldne: Hudnekrose, hirsutisme.

Ikke kjent*: Angioødem, kontaktdermatitt, kloasma

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Ryggsmerter.

Sjeldne: Myasteni.

Ikke kjent*: Smerter i ekstremiteter.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Brystspenning og smerte, dysmenoré, menstruasjonsforstyrrelser.

Vanlige: Forstørrede bryster, menoragi, utflod, uregelmessig vaginalblødning, livmorkramper, vaginalinfeksjon, endometrie-hyperplasi.

Sjeldne: Uterint leiomyom, cyster i egglederen, cervicale polypper.

Ikke kjent*: Fibrocystisk brystsykdom

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Smerte, asteni, perifere ødemer, vektforandringer.

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økte transaminaseverdier.

Ikke kjent*: Unormale leverfunksjonstester.

(*) Rapportert fra bruk etter markedsføringstillatelse

(**) Reaksjoner på applikasjonsstedet inkluderer lokalisert blødning, blåmerker, svie, ubehag, tørrhet, eksem, ødem, erytem, inflammasjon, irritasjon, smerte, papler, parestesi, kløe, utslett, misfarging av huden, hudpigmentering, hevelser, urticaria og blemmer.

Brystkreftirisiko

- Det er rapportert en opp til 2 ganger økt risiko for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-gestagenbehandling i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-gestagen-kombinasjonspreparater.
- Risikonivået er avhengig av varigheten av behandlingen (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte, placebo-kontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier – Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
		HRT med østrogen alene	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinert østrogen-gestagen	
50	13,3	1,6	8,0

* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²).

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-årsperiode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
		HRT med østrogen alene	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinert østrogen-gestagen	
50	26,6	1,8	20,8

* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²).

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

US WHI studiene – tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen over en femårsperiode	Risikoforhold & 95%KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere over en femårsperiode (95%KI)
		CEE østrogen-alene	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA østrogen & gestagen‡	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Da analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien var det ingen tydelig økt risiko i løpet av de 5 første årene med behandling; etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.

* WHI-studien hos kvinner uten uterus, som ikke viste noen økt risiko for brystkreft.

Risiko for endometrieccancer*Postmenopausale kvinner med uterus*

Risikoen for endometrieccancer er omtrent 5 av 1000 kvinner som har uterus og ikke bruker HRT.

Hos kvinner med uterus er bruk av HRT-behandling med østrogen alene ikke anbefalt fordi det øker risikoen for endometrieccancer (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten på behandlingen med østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometrieccancer i epidemiologiske studier fra 5 til 55 ekstra diagnostiserte tilfeller per 1000 kvinner i alderen 50-65 år.

Tillegg av et gestagen til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus, kan forebygge denne økte risikoen. I Million Women-studien ble det funnet at fem års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometrieccancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av HRT med østrogen alene eller med kombinert østrogen/gestagen har vært forbundet med en noe høyere risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker HRT sammenlignet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker HRT over en 5-års periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3-3 ganger økt relativ risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i det første året med HRT-behandling (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI studiene er presentert:

WHI-studiene – Tilleggssisiko for VTE i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe	Insidens per 1000 kvinner	Risikoforhold	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-
--------------	---------------------------	---------------	--------------------------------

(år)	i placebo-gruppen over en femårsperiode	og 95 %KI	brukere
Oral østrogen alene*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral kombinert østrogen -gestagen			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Studie av kvinner uten uterus.

Risiko for koronar arteriell sykdom

- Risikoen for koronar arteriell sykdom er noe forhøyet hos brukere av kombinert HRT-behandling med østrogen/gestagen i aldersgruppen over 60 år (se pkt. 4.4)

Risiko for iskemisk slag

- Bruken av østrogen alene og østrogen + gestagen-behandling er forbundet med en opp til 1,5 ganger økning i relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag økes ikke ved bruk av HRT.
- Denne relative risikoen avhenger ikke av alder eller varighet av behandlingen, men siden risiko ved behandlingsstart avhenger sterkt av alder, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder, se pkt. 4.4.

WHI-studiene kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag* over 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen i løpet over en femårsperiode	Relativ risiko og 95%KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere over en femårsperiode
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

* Ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemorragisk slag.

Andre bivirkninger rapportert i forbindelse med østrogen-gestagenbehandling:

- Galleveissykdom.
- Sykdommer i hud og underhudsvev: Kloasme, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulær purpura.
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering er usannsynlig på grunn av administrasjonsmåten. De mest vanlige symptomene på overdosering i klinisk bruk er brystspenning og/eller vaginale blødninger. Dersom slike symptomer inntreffer, bør det vurderes å redusere dosen. Symptomene på overdosering kan raskt reverseres ved at plasteret fjernes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Østrogen, ATC-kode: G03C A03

Virkestoffet i Estradot, syntetisk 17β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent, humant østradiol. Det kompensere for redusert østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og letter menopausale symptomer.

Lindring av symptomer ved østrogenmangel

- Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første behandlingsukene.

Osteoporoseprofylakse (Estradot 50, 75 og 100 mikrog/24 timer)

- Østrogen forhindrer bentap etter menopausen eller ovariectomi
- Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med økt omsetning av bensubstans og redusert benmasse. Effekt av østrogen på benmineraltetthet er doseavhengig. Beskyttelsen ser ut til å være effektiv så lenge behandlingen vedvarer. Etter seponering av substitusjonsterapien reduseres benmassen med tilsvarende hastighet som for ubehandlede kvinner.
- Resultater fra WHI-studien og metaanalysestudier viser at substitusjonsterapi, alene eller i kombinasjon med gestagen, reduserer risiko for brudd i hofter, ryggstøyle og andre osteoporotiske brudd ved behandling av primært friske kvinner. Substitusjonsterapi kan også forebygge brudd hos kvinner med redusert bentetthet og/eller påvist osteoporose, men dokumentasjonen på dette er begrenset.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved transdermal administrering av østradiol oppnås terapeutiske plasmakonsentrasjoner ved bruk av en lavere totaldose østradiol sammenlignet med oral administrering. Plasmanivåene av østron og østronkonjugater er lavere med plasterformuleringen.

I studier med postmenopausale kvinner ble serumnivåene av østradiol og østron målt etter applisering av Estradot 25, 37,5, 50 og 100 mikrog/24 timer plastre. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av østradiol (C_{maks}) var henholdsvis ca. 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml og 95-105 pg/ml. Det er vist lineær farmakokinetikk for østradiol etter transdermal administrering.

Etter gjentatte applikasjoner av Estradot 50 mikrog/24 timer plastre var C_{maks} og C_{min} henholdsvis 57 og 28 pg/ml for østradiol og respektive 42 og 31 pg/ml for østron ved "steady state".

Distribusjon

Østradiol er mer enn 50 % bundet til plasmaproteiner som kjønnsormonbindende globulin og albumin. Bare 2 % er fri og biologisk aktiv.

Biotransformasjon/Metabolisme

Transdermalt tilført østradiol metaboliseres på samme måte som det endogene hormonet. Østradiol metaboliseres hovedsakelig i leveren til østron, senere til østriol, epiøstriol og katekoløstrogener, som deretter konjugeres til sulfater og glukuronider. Cytokrom 450 isoformene CYP1A2 og CYP3A4 katalyserer hydroksylering av østradiol som danner østriol. Østriol glukuroniseres av UGT1A1 og UGT2B7 i mennesker. Østradiolmetabolitter utsettes for enterohepatisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Sulfat- og glukuronidestere sammen med en liten andel av østradiol- og flere andre metabolitter skilles ut i urinen. Kun små mengder skilles ut i fæces. Da østradiol har kort halveringstid (ca. 1 time) vil serumkonsentrasjonene av østradiol og østron nå utgangsnivået i løpet av 24 timer etter at plasteret er fjernet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den toksikologiske profilen til østradiol er veletablert. Langtids kontinuerlig administrasjon av naturlige og syntetiske østrogener øker hyppigheten av karsinomer i bryst, uterus, cervix, vagina, testis og lever i tillegg til hyppigheten av lymfoide tumorer og hypofysetumorer i noen dyrearter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Selvklebende matrix:

- selvklebende akrylat
- selvklebende silikon
- oleylalkohol
- dipropylenglykol
- povidon (E 1201).

Plasterets ytterside:

- etylen/vinylacetat kopolymer og vinylidenklorid/metylakrylat kopolymer laminat.

Beskyttelsesfilm:

- polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert Estradot plaster er individuelt pakket i poser laget av aluminiumlaminat. Pakningsstørrelser på 2, 8, 24 og 26 depotplastre er tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser behøver å være markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Brukte depotplastre skal brettes sammen med limsiden inn, og kastes forsvarlig og utilgjengelig for barn. Alle brukte eller ubrukte depotplastre skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket, helst i originalemballasjen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mikrog/24 timer:	03-2344
37,5 mikrog/24 timer:	01-7393

50 mikrog/24 timer:	01-7394
75 mikrog/24 timer:	01-7395
100 mikrog/24 timer:	01-7396

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. desember 2001

Siste fornyelse: 31. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

11.04.2025