

1. LEGEMIDLETS NAVN

Estradiol Hexal 75 mikrog/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 depotplaster (matrisesystem) på 30 cm² inneholder:
6,198 mg østradiolhemihydrat, tilsvarende 6 mg østradiol.
Gjennomsnittlig frigjøring av østradiol pr. døgn: 75 mikrogram.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Estradiol Hexal inneholder soyaolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Et gjennomsiktig ovalt depotplaster med en beskyttelsesfilm (fjernes før bruk) og to funksjonelle lag: et østradiolholdig selvklebende matriselag og en vanntett bærerfilm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsterapi (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.
HRT ved symptomer på østrogenmangel hos kvinner med minst 12 måneder siden siste menstruasjon.

Profylakse mot osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for fremtidige osteoporotiske brudd, og som ikke tolererer andre legemidler som er godkjent ved profylakse mot osteoporose, eller der disse er kontraindisert (se pkt. 4.4).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Symptomer på østrogenmangel

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 symptomene ikke lindres etter tre måneder, kan dosen økes. Dersom det oppstår tegn på overdosering (f.eks. brystspenning), må dosen reduseres.

Postmenopausal profylakse mot osteoporose

Behandlingen initieres alltid med plaster med estradiol 50 mikrog/24 timer.
Dosejusteringer kan gjøres ved bruk av plaster med andre styrker.

Generelt

Estradiol Hexal kan brukes syklisk eller kontinuerlig.

Hos kvinner med intakt uterus uavhengig av det valgte østrogenbehandlingsregimet, bør det kombineres med et gestagen godkjent for tilleggshandling ved østrogensubstitusjon. Kombinasjonen bør gis i minst 12-14 dager av hver 28-dagers syklus for i stor grad å redusere østrogenindusert endometriehyperplasi.

Hos hysterektomerte kvinner anbefales ikke tillegg av gestagen, bortsett fra i tilfeller hvor endometriose er diagnostisert.

Varianter av østrogen monoterapi henholdsvis kombinert østrogen/gestagenbehandling

Syklisk henholdsvis syklisk sekvensiell

Syklisk bruk av østrogen med behandlingsfritt intervall, hvor østrogen vanligvis brukes på 21 dager, etterfulgt av 7 behandlingsfrie dager. Hos kvinner med livmor legges også gestagen til sekvensielt i løpet av de siste 12-14 dagene av behandlingen.

Kontinuerlig henholdsvis kontinuerlig sekvensiell

Kontinuerlig bruk av østrogen. Hos kvinner med livmor legges et ekstra gestagen sekvensielt på 12-14 dager av hver 28-dagers syklus.

Noretisteron, noretisteronacetat, medroksyprogesteronacetat eller progesteron kan for eksempel brukes som gestagentilskudd (for ytterligere informasjon, se forskrivningsinformasjonen og pakningsvedlegget til de enkelte legemidlene).

Kontinuerlig, ikke-syklisk behandling kan brukes for hysterektomerte kvinner eller hvis kraftige symptomer på østrogenmangel forekommer igjen i løpet av den behandlingsfrie perioden.

Administrasjonsmåte

Den selvklebende siden av Estradiol Hexal festes på et rent og tørt område under midjen, den nedre delen av abdomen eller på baksida av hofta. Estradiol Hexal **må ikke festes på eller i nærheten av brystene.**

Estradiol Hexal skal byttes to ganger i uken. Det bør gå minst én uke før et nytt plaster festes på samme hudområde. Etter minst én uke kan et nytt plaster festes på et tidligere valgt område. Hudområdet skal være fritt for olje og det skal ikke være hudskade eller irritasjon. Midjen bør unngås, siden plasteret kan løsnes av stramme klær.

Ikke rør den selvklebende overflaten.

1. Hvert plaster er pakket hver for seg. Umiddelbart før bruk, åpne posen ved snittet nær et hjørne av posen og ta ut depotplasteret uten å skade det.
2. Bøy plasteret forsiktig opp og ned langs spaltelinjen til beskyttelsesfilmen løsner fra den selvklebende flaten på plasteret langs den snittede linjen. Trekk nå av beskyttelsesfilmen delvis fra plasteret.
3. Fest den frigjorte, selvklebende delen av plasteret til et sunt, rensset hudområde.
4. Løft deretter den andre delen av plasteret, fjern den gjenværende beskyttelsesfilmen og fest plasteret helt.
5. Etter påføring, press fast plasteret med håndflaten og hold det i ca. 10 sekunder.

Hvert nytt plaster skal påføres på motsatt side av nedre abdomen eller av hoften.

Ikke utsett plasteret for direkte sollys. Estradiol Hexal sitter også godt på huden ved bading, dusjing eller under trening.

Dersom plasteret løsner for tidlig (før slutten av 3 eller 4 dager), enten delvis eller fullstendig, må det erstattes med et nytt depotplaster.

Hver 3. eller 4. dag bytt plasteret med et nytt.

Behandlingsstart

Hos postmenopausale kvinner som ikke mottar østrogenbehandling, østrogenmonoterapi eller kontinuerlig kombinert HRT, kan behandling med Estradiol Hexal påbegynne når som helst.

Kvinner som får sekvensiell østrogen-gestagenbehandling, bør fullføre den nåværende behandlingssyklusen før behandling med Estradiol Hexal påbegynner. Den første dagen etter avsluttet forrige behandling (for kontinuerlig bruk) eller den første dagen etter en behandlingspause (med syklisk bruk) er et passende tidspunkt for å starte en ny behandlingssyklus med Estradiol Hexal.

Dersom påføringen av et plaster ble glemt, bør det påføres så snart som mulig. Det neste plasterskifte bør skje i henhold til det opprinnelige behandlingsregimet. Behandlingsavbrudd kan øke risikoen for tilbakefall av symptomer og gjennombruddsblødninger eller sporblødninger.

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
- porfyri
- kjent overfølsomhet overfor virkestoffet soya, peanøtt eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

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.

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 eller sykepleier 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 enkelte kvinnes 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 Estradiol Hexal, 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
- gallesten
- migrene 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 blodtrykksstigning
- 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 kvinner med intakt uterus, forebygger den forhøyede risikoen forbundet med HRT-behandling med østrogen alene.

Sikkerhet med tanke på endometriet ved tilleggsbehandling med gestagener er ikke undersøkt.

Østrogenstimulering alene kan føre til premaligne eller maligne endringer i gjenværende endometrioisev. Derfor anbefales det forsiktighet ved bruk av dette legemiddelet hos kvinner som er hysterektomert på grunn av endometriose, spesielt ved kjent gjenværende endometrioisev.

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.

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).

Behandling 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 de som bruker en kombinasjon av østrogen-gestagenlegemidler (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 kombinasjon med østrogen-gestagen HRT. 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).

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).

Kjente risikofaktorer for utvikling av VTE er 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. 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.

Hos kvinner som allerede behandles kronisk med antikoagulantia bør det foretas en nøye vurdering av fordeler og risiko ved 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.

Pasienter som utvikler angioødem ved behandling med østradiol bør ikke få Estradiol Hexal igjen.

Andre tilstander

- Østrogen 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 HRT da sjeldne tilfeller av pankreatitt som skyldes kraftig økning av plasmatriglyserider er rapportert ved bruk av østrogenlegemidler ved denne tilstanden.
- Eksogene østrogen kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.
- Østrogen øker tyreoidbindende globulin (TBG), som fører til økt sirkulerende totalt tyreoidhormon, 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.

Hepatitt C

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, som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Kvinner som brukte legemidler med andre østrogen enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogen. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er forsiktighet imidlertid nødvendig ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, samt ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

Kontaktallergi kan oppstå ved alle lokale applikasjoner. Selv om det er ekstremt sjeldent, bør kvinner som utvikler kontaktallergi overfor bestanddeler i Estradiol Hexal advares mot alvorlige allergiske reaksjoner som kan oppstå hvis de fortsetter å bruke plasteret.

Behandling med Estradiol Hexal er ikke prevensjon.

Pediatrisk populasjon

Estradiol Hexal skal ikke brukes hos barn.

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 (CYP)-enzymene, som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) 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).

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

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

Effekt av HRT med østrogener på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant på grunn av induksjon av lamotriginglukuronidering ved samtidig administrering, hvilket kan påvirke anfallskontroll. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonbehandling og lamotrigin ikke er studert, er det sannsynlig at en lignende interaksjon eksisterer hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig, noe som kan påvirke anfallskontroll.

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og etinyløstradiolholdige legemidler som CHC

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavarin, 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 (CHC). I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos kvinner som brukte ethinylestradiolholdige legemidler som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHCs) hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.

Direktevirkende antivirale midler (DAA) og legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol

Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, 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 kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavarin og glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.4).

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

Noen laboratorietester kan påvirkes av østrogenbehandling, som tester på glukosetoleranse eller tyreideafunksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Estradiol Hexal skal ikke brukes under graviditet. Estradiol Hexal skal seponeres umiddelbart, hvis graviditet oppdages under behandling

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

Amming

Estradiol Hexal skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Estradiol Hexal 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 ved applikasjonsstedet etter at plasteret var fjernet. Det ble også rapportert om mild kløe og utslett rundt applikasjonsstedet.

Bivirkninger 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 Estradiol Hexal eller østrogenbehandling generelt:

Organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent* (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)						Brystkreft
Endokrine sykdommer				Hypersensitivitet	Urticaria, anafylaktisk reaksjon	Anafylaktoid reaksjon

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent* (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					Redusert karbohydrat-toleranse, forverring av porfyri	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, nervøsitet, affektlabilitet	Angsttilstander	Libidoforstyrrelse		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet, døsighet	Migrene, svimmelhet	Paraesthesier	Chorea	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser, tørre øyne		Kontakt-linser intoleranse	
Karsykdommer			Hypertensjon, palpitasjon	Venøs embolisme		Embolisme
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, dyspepsi, diaré, magesmerter, flatulens, oppblåsthet, økt appetitt	Oppkast			
Sykdommer i lever og galleveier				Cholelithiasis (gallestein), endret leverfunksjon og gallestrøm		
Hud- og underhudssykdommer	Reaksjoner på applikasjonsstedet**, erytem	Akne, utslett, tørr hud, kløe	Misfarging av hud	Alopecia	Hudnekrose, hirsutisme	Angioødem, kontaktdermatitt, kloasma
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	Leddsmerter, muskelkramper	Myasteni		Smerter i ekstremiteter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystspennning og -smerter, dysmenoré, menstruasjonsskramper	Forstørrede bryster, menoragi, utflod, uregelmessig vaginalblødning, livmorkramper, vaginalinfeksjon, endometriehyperplasi		Uterin leiomyom, cyster i egglederen, cervikale polyper, sekresjon fra brystkjertelen		Fibrocystisk mastopati

Organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent* (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter, asteni, perifere ødemer, vektforandringer		Allergiske reaksjoner, nedsatt appetitt	Neseblod	
Undersøkelser			Økte transaminase verdier			Unormale leverfunksjonstester

(*) Rapportert fra bruk etter markedsføringstillatelse

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

Brystkreftisiko

Det er 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 de som bruker en kombinasjon med østrogen-gestagen.

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 tilleggsrisiko 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 – tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen over en 5-årsperiode	Risikoforhold & 95%KI	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT 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)

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

‡ 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.

Endometrieancerrisiko**Postmenopausale kvinner med uterus**

Risikoen for endometrie cancer 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 endometrie cancer (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten på behandlingen med østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometrie cancer 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 endometrie cancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av HRT med østrogen alene eller med kombinert østrogen/gestagen er 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 i ben eller bekken 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 – tilleggsrisiko for VTE etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebo-gruppen over en femårsperiode	Risikoforhold og 95 %KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere etter 5 år
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* etter 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.

Soyaolje kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem).

Andre bivirkninger rapportert i forbindelse med systemisk østrogen-gestagenbehandling

- sykdom i galleblæren
- 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: østrogener, ATC-kode: G03C A03

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

Østrogener forhindrer bentap etter menopausen eller ovariektomi.

Informasjon om de kliniske studiene

Lindring av symptomer ved østrogenmangel og påvirkning på blødning

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

Profylakse mot osteoporose

Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med økt omsetning av bensubstans og redusert benmasse.

Effekt av østrogener på benmineralitet er doseavhengig. Beskyttelsen ser ut til å være effektiv så lenge behandlingen vedvarer. Etter seponering av HRT reduseres benmassen med tilsvarende hastighet som for ubehandlede kvinner.

Resultater fra WHI-studien og metaanalysestudier viser at HRT, alene eller i kombinasjon med gestagen, reduserer risiko for brudd i hofter, ryggstøyle og andre osteoporotiske brudd ved behandling av primært friske kvinner. HRT 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.

Biotilgjengelighet

Ved kontinuerlig bruk av Estradiol Hexal, ble en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon (C_{av}) på ca. 57 pg/ml oppnådd. Den maksimale plasmakonsentrasjonen av østradiol (C_{max}) var i området 93 pg/ml. Innen 12-24 timer etter fjerning av plasteret går østradiolplasmanivået tilbake til utgangsnivået.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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 Hjelpesoffer

Matrise

Poly[(2-etylheksyl)akrylat-co-metylakrylat-co-akrilsyre-co(2,3-epoksypropyl)metakrylat]
(62,2:32,0:5,7:0,03)

RRR-alfa-tokoferol (USP) (inneholder soyaolje)

Bærefilm

Poly(etylentereftalat)

Beskyttelsesfilm

Poly(etylentereftalat)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert Estradiol Hexal plaster er individuelt pakket i poser av aluminium.

Pakningsstørrelser på 6, 18 og 24 depotplastre er tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kassering

Brukte Estradiol Hexal plastre skal brettes sammen med limsiden inn, og kastes forsvarlig.

Ubrukte depotplastre skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25-17047

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

03.07.2025