

1. LEGEMIDLETS NAVN

Estrogel 0,75 mg/dose transdermalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1,25 g dose/pumpestrykk inneholder 0,75 mg østradiol som østradiolhemihydrat

Hvert gram transdermalgel inneholder 0,60 mg østradiol som østradiolhemihydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Transdermalgel

Klar eller svakt opaliserende gel

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol. Hver 1,25 g dose inneholder 500 mg alkohol (etanol). Dette tilsvarer 400 mg/g (40 % w/w).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Estrogel er indisert hos postmenopausale kvinner for:

- hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) ved symptomer på østrogenmangel (hos kvinner hvor det har gått minst 6 måneder siden siste menstruasjon).
- forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fremtidige frakturer, og som ikke tolererer andre legemidler godkjent for forebygging av osteoporose, eller dersom slike legemidler er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med behandling av kvinner over 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Estrogel er et legemiddel med østrogen som eneste virkestoff, og er kun indisert for kvinner uten livmor. Doseringen varierer i henhold til individuelle behov.

For behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosen med 1,25 g gel per dag (0,75 mg østradiol) vanligvis administreres i 21 dager (3 uker) per måned, etterfulgt av en behandlingsfri periode på 7 dager (1 uke).

Hos kvinner med intakt livmor bør man vurdere tilleggsbehandling med et progestogen i minst 12 til 14 dager per månedssyklus (se pkt. 4.4, «Endometriehyperplasi og karsinom») i henhold til forskrivning fra lege og den godkjente preparatomtalen for progestagenet. Det bør kun anbefales progestagener som er godkjent som tilleggsbehandling til østrogenbehandling.

Menopausale symptomer:

Hver oppmålte dose (hvert pumpestrykk) fra dispensereren gir en dose på 1,25 g Estrogel (0,75 mg østradiol).

Ved oppstart og videre behandling av postmenopausale symptomer, skal den laveste effektive dosen brukes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

Den administrerte dosen, i forhold til fortsatte tegn og symptomer på menopausen skal vurderes minst

årlig, og dosejustering gjøres etter behov.

- Den vanlige startdosen er ett pumpetrykk (1,25 g transdermalgel, som inneholder 0,75 mg østradiol) én gang daglig. Dette er den maksimale dosen. Hos de fleste kvinner vil denne doseringen gi effektiv lindring av menopausale symptomer.

Dosen kan justeres etter to eller tre behandlingssykluser, avhengig av de kliniske symptomene, hvis det er nødvendig.

Det anbefales ikke tilleggsbehandling med et progestogen hos hysterektomerte kvinner, med mindre slike pasienter tidligere har blitt diagnostisert med endometriose.

Oppstart av behandling

- | | |
|---|---|
| 1. <i>Kvinner som er postmenopausale eller har uregelmessige menstruasjonssykluser:</i> | Behandling med Estrogel kan startes hvilken som helst dag i syklusen. |
| 2. <i>Ved bytte fra kontinuerlig, kombinert HRT med et østrogen og et progestogen:</i> | Behandling med Estrogel kan startes hvilken som helst dag i syklusen |
| 3. <i>Ved bytte fra syklisk eller kontinuerlig sekvensiell HRT:</i> | Avslutt terapisekvensen før oppstart av behandling med Estrogel. |

Forebygging av osteoporose:

Den laveste effektive dosen for forebygging av osteoporose er ikke kjent.

- Den laveste tilgjengelige dosen med Estrogel er ett pumpetrykk (1,25 g gel som inneholder 0,75 mg østradiol).

Administrasjonsmåte

Før en ny flaske med doseringspumpe tas i bruk må den klargjøres: Den første dosen med gel skal kastes.

Gelen skal kun påføres av pasienten selv, ikke av noen andre. Hudkontakt med andre voksne og barn bør unngås i én time etter påføring.

Riktig dose med gel skal pumpes ut og påføres på rene, tørre og friske hudområder.

Påfør et tynt lag med gel på hele armen, på innsiden og utsiden, fra håndledd til skulder, eller de største mulige områdene med frisk hud. Påføringsområdet skal være så stort som mulig, (se figur 1)

Vanligvis bør ett pumpetrykk fra dispensereren påføres armen og/eller skulder (og/eller innsiden av låret).

Områder for påføring:



Armer fra håndledd til skulder



Innside lår

Estrogel må få tørke i 5 minutter før huden dekkes med klær.

Pasienter skal informeres om at barn ikke bør komme i kontakt med området på kroppen hvor østradiolgel er påført (se pkt. 4.4).

Estrogel skal **IKKE** påføres på, eller i nærheten av, brystene eller i vulvaområdet.

Pasienten må instrueres til å vaske hendene grundig med såpe og vann etter å ha påført gelen. Vasking av det behandlede hudområdet eller påføring av andre hudprodukter bør unngås i minst én time etter påføring av Estrogel.

Hvis pasienten glemmer å påføre en dose og det er mer enn 12 timer til neste dose, skal den glemte dosen påføres og normal dosering skal fortsette neste dag. Dersom neste dose skal påføres om mindre enn 12 timer, er det anbefalt å vente og påføre neste dose som normalt.

Pasienter bør rådes til å ikke påføre to doser samtidig.

Sannsynligheten for gjennombrudds- og sporblødning kan øke dersom en dose glemmes.

Pasienten må informeres om at dersom det oppstår utilsiktet kontakt mellom en annen person og et behandlet hudområde hos pasienten som ikke er vasket eller dekket med klær, bør den andre personen vaske området hvor de hadde hudkontakt så raskt som mulig med såpe og vann.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Estrogel i den pediatriske populasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistanke om brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genital blødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende idiopatisk venøs tromboembolisme (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile lidelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig gjennomgått arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Leversykdom, eller leversykdom i anamnesen der leverfunksjonstester ikke har gått tilbake til normale verdier
- Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Ved behandling av postmenopausale symptomer, skal HRT kun initieres ved symptomer som har negativ innvirkning på livskvaliteten. Det skal gjøres en grundig vurdering av nytte og risiko minst én gang i året for alle pasienter, og HRT skal kun fortsettes så lenge fordelene oppveier risikoen.
- Det er begrenset med data vedrørende risikoer forbundet med HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av det lave nivået av absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid balansen mellom nytte og risiko være gunstigere for disse kvinnene enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse og oppfølging:

Før oppstart av eller gjenoppstart av HRT, skal det innhentes en fullstendig anamnese for pasienten og pasientens familie. Fysisk (inkludert bekken og bryst) undersøkelse skal veiledes av denne informasjonen, samt av kontraindikasjonene og bruksadvarslene. Regelmessige undersøkelser anbefales under behandlingen. Hva slags undersøkelser som utføres og hvor ofte, bør tilpasses den enkelte pasient. Kvinnene bør informeres om hva slags forandringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser, inkludert egnede bildediagnostiske metoder, f.eks. mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende, godkjent screeningpraksis, og tilpasset den enkelte pasients kliniske behov.

Tilstander som krever overvåkning:

Pasienten skal overvåkes nøye dersom noen av følgende tilstander er aktuelle, har forekommet tidligere og/eller har blitt forverret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det bør tas i betraktning at disse sykdommene kan vende tilbake eller forverres under behandling med Estrogel, særlig:

- leiomyom (uterine fibroider) eller endometriose
- risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer (f.eks. førstegrads arvelighet for brystkreft)
- hypertensjon
- leversykdom (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uten vaskulære komplikasjoner
- kolelitiasis
- migrene eller (kraftig) hodepine
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- epilepsi
- astm
- otosklerose

Årsaker til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen må seponeres dersom man oppdager en kontraindikasjon, samt ved følgende situasjoner:

- gulsott eller forverring av leverfunksjon
- kraftig økning av blodtrykket
- nytt anfall av migrenelignende hodepine
- graviditet

Endometriehyperplasi og karsinom:

- Hos kvinner med intakt livmor er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom større når østrogen administreres alene over lengre perioder av gangen. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene varierer fra 2 til 12 ganger større, sammenlignet med ikke-brukere, avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8).

Etter at behandlingen er avsluttet kan risikoen være forhøyet i minst 10 år.

Dosen er ett pumpetrykk (1,25 g transdermalgel, som inneholder 0,75 mg østradiol) én gang daglig.

- Den økte risikoen assosiert med HRT med østrogen alene reduseres betraktelig dersom et progestogen tilføyes syklisk i minst 12 til 14 dager per månedssyklus hos ikke-hysterektomerte kvinner.
- Sikkerhet med tanke på endometriet ved tilleggsbehandling med progestogener er ikke vist.
- Gjennombrudds- og sporblødning kan forekomme i de første behandlingsmånedene. Dersom gjennombrudds- eller sporblødning oppstår etter en stund med behandling, eller fortsetter etter at behandlingen er avsluttet, bør årsaken undersøkes. Undersøkelse kan innebære en endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.
- Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformasjon i gjenværende endometriosevev. Det bør derfor vurderes å tilføye et progestogen til østrogen-substitusjonsbehandlingen hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, dersom de har kjente endometrioserester.

Brystkreft:

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

Kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen

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/progestogen. 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 risikoen for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som bruker HRT 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-progestagenkombinasjonspreparater (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, særlig kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen, øker mammografisk tetthet på mammografibilder. Dette kan virke forstyrrende ved radiologisk påvisning av brystkreft.

Eggstokkreft

Eggstokkreft er mye sjeldnere enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder en liten økning i risiko hos kvinner som bruker HRT med østrogen alene eller kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen. Den økte risikoen blir tydelig innen 5 års bruk og avtar over tid etter avsluttet behandling.

Enkelte andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for HRT kan være forbundet med en lignende, eller litt mindre, risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme:

HRT er assosiert med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i løpet av det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente trombofilitilstander har økt risiko for VTE og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Generelt kjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høy alder, omfattende operasjon, langvarig immobilisering, fedme ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet/postpartum-periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det foreligger ingen generell konsensus om den mulige rollen åreknuter har for VTE.

Som for alle postoperative pasienter, må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgiske inngrep. Dersom pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales midlertidig avbrudd i bruk av HRT, i 4–6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før pasienten er fullstendig mobilisert igjen.

For kvinner som ikke har hatt VTE selv, men som har en nær slektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys pasienten etter grundig rådgivning vedrørende dens begrensninger (kun en viss andel av trombofile tilstander identifiseres ved screening).

HRT er kontraindisert dersom det identifiseres en trombofil tilstand som har resultert i trombose hos familiemedlemmer, eller hvis tilstanden er «alvorlig» (f.eks. antitrombin-, protein S-, eller protein C-mangel eller en kombinasjon av tilstander).

For kvinner som allerede får antikoagulasjonsbehandling kreves det en grundig vurdering av nytte/risiko ved bruk av HRT.

Legemidlet skal seponeres dersom VTE oppstår etter oppstart av behandling. Pasienten bør rådes til

umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselige brystmerter, dyspné).

Koronarsykdom

Det foreligger ingen bevis fra randomiserte kontrollerte studier mht. beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende koronarsykdom, som mottok HRT med østrogen og progestogen i kombinasjon eller med østrogen alene.

Kombinasjonsbehandling med østrogen og-progestogen

Det er en liten økning i den relative risikoen for koronarsykdom ved bruk av HRT med østrogen og progestogen i kombinasjon. Absolutt risiko for koronarsykdom ved baseline er svært aldersavhengig, og antallet ekstra tilfeller av koronarsykdom som skyldes bruk av østrogen + progestogen er derfor svært lavt blant friske kvinner nær menopausen, men vil øke med økende alder.

Behandling med østrogen alene

Randomiserte, kontrollerte data fant ingen økt risiko for koronarsykdom hos hysterektomerte kvinner som bruker behandling med østrogen alene.

Iskemisk slag

Behandling med østrogen ogprogestogen i kombinasjon og med østrogen alene er assosiert med opptil 1,5 ganger økning i risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid siden menopausen. Risiko for slag ved baseline er imidlertid svært aldersavhengig, og totalrisiko for slag blant kvinner som bruker HRT vil derfor øke med alderen (se pkt. 4.8).

Potensiell østradioloverføring på barn

Østradiolgel kan utilsiktet bli overført på barn fra hudområdet hvor gelen ble påført.

Spirende bryst og brystvev hos prepubertale jenter, tidlig utviklet pubertet, gynekomasti og brystvev hos prepubertale gutter etter utilsiktet sekundæreksposering for østradiolgel er rapportert etter markedsføring. I de fleste tilfellene vil symptomene forsvinne når barnet ikke lenger er eksponert for østradiol.

Pasienter skal få beskjed om:

- å ikke la andre, spesielt barn, komme i kontakt med det eksponerte hudområdet og dekke til påføringsstedet med klær om nødvendig. Ved eventuell kontakt skal barnets hud vaskes med såpe og vann så snart som mulig.
- å kontakte lege ved tegn og symptomer (brystutvikling eller andre kjønnsforandringer) hos et barn som utilsiktet kan ha vært eksponert for østradiolgel.

Andre tilstander:

Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi må følges nøye opp under østrogenbehandling eller bruk av HRT. Det er fordi sjeldne tilfeller av store økninger av plasmatriglyserider som fører til pankreatitt er rapportert med østrogenbehandling ved denne tilstanden.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Østrogener øker tyroksinbindende globulin (TBG), noe som fører til økt totalnivå av sirkulerendethyreoidhormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T₄-nivåer (målt ved kolonne- eller etter radioimmunoassay) eller T₃-nivåer (målt ved radioimmunoassay). Opptak av T₃-resin reduseres, noe som gjenspeiler det forhøyede nivået av TBG. Konsentrasjonene av fritt T₄ og T₃ forblir uforandret. Andre bindende proteiner kan være forhøyet i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønns hormonbindende globulin (SHBG), som kan føre til økte konsentrasjoner av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønns hormoner. Konsentrasjoner av fritt eller biologisk aktivt hormon forblir uendret. Nivåer av andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen-

/reninsubtrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som begynner behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene, etter fylte 65 år.

ALAT-forhøyninger

Under kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virus (HCV) infeksjoner med kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, var ALAT-forhøyninger større enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler som CHC. I tillegg, også hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir, ble ALAT-økninger observert hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige medisiner som CHC. Kvinner som brukte legemidler som inneholder andre østrogenener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en ALAT-forhøyning tilsvarende de som ikke fikk noen østrogenener; på grunn av det begrensede antallet kvinner som tar disse andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig med forsiktighet ved samtidig administrering av kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også regimet glecaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Estrogen inneholder etanol

Dette legemidlet inneholder 500 mg alkohol (etanol) i hver 1,25 g dose. Dette tilsvarer 400 mg/g (40 % w/w). Legemidlet kan gi en brennende følelse på skadet hud. Dette legemidlet er brannfarlig til det er tørt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av østrogenener kan øke ved samtidig bruk av legemidler som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, særlig cytokrom P450-enzymene, som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke enzymhemmere, men utviser derimot induserende egenskaper når de brukes samtidig med steroide hormoner. Plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogenener.

Ved transdermal administrasjon unngås effekten av førstepassasjemetabolisme i leveren. Østrogenener som administreres transdermalt kan derfor bli mindre påvirket av enzymindusere enn orale hormoner..

Klinisk sett kan en økt metabolisme av østrogenener føre til redusert effekt og endringer i den uterine blødningsprofilen.

Behandling med overflateaktive midler (f.eks. natriumlaurylsulfat) eller andre legemidler som endrer hudbarrierens oppbygning, kan fjerne legemiddel som er bundet til huden, og endre transdermal fluks. Pasienter skal derfor unngå bruk av kraftige hudrens- og rengjøringsprodukter (f.eks. produkter som inneholder benzalkonium- eller benzetoniumklorid), hudpleieprodukter med høyt alkoholholdig innhold eller med astringerende effekt, solkremer og keratolytiske midler (f.eks. salisylsyre, melkesyre).

Samtidig bruk av legemidler til behandling av hudlidelser som endrer hudproduksjon (f.eks. cytotoxiske) bør unngås.

Effekt av HRT med østrogenener på andre legemidler

Hormonprevensjonsmidler som inneholder østrogenener har vist seg 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 hormonbehandling og lamotrigin ikke er studert, forventes det at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll blant kvinner som tar begge legemidlene samtidig

Farmakodynamiske interaksjoner

Under kliniske studier med HCV-kombinasjonsmedisin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir, var ALAT-forhøyninger større enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte etinyløstradiolholdige legemidler som CHC. Kvinner som brukte legemidler som inneholder andre østrogenene enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en ALAT-økning tilsvarende de som ikke fikk noen østrogenene; på grunn av det begrensede antallet kvinner som tar disse andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig med forsiktighet ved samtidig administrering av kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Estrogel er ikke indisert ved graviditet. Behandlingen bør avsluttes umiddelbart hvis man mistenker graviditet under behandling med Estrogel.

Fare for abort og suppresjon av amming utgjør ikke indikasjoner for østrogenbehandling.

Resultatene av de fleste epidemiologiske studier til dags dato som er relevante med hensyn til utilsiktet føtal eksponering for østrogen, indikerer ingen teratogene eller fosterskadelige effekter.

Amming

Estrogel er ikke indisert under amming.

Fertilitet

Estrogel er ikke indisert til behandling av fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Estrogel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er vanligvis milde og krever sjeldent seponering av behandlingen. Eventuelle bivirkninger oppstår vanligvis i løpet av de første månedene med behandling.

Bivirkninger observert ved bruk av legemidler til HRT i menopausen presenteres i tabellen nedenfor:

Bivirkninger ble kategorisert som svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige bivirkninger ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne bivirkninger ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Glukoseintoleranse
Psykiatriske lidelser		Depresjon Humørsvingninger	Endring i libido
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vertigo Migrene	Forverring av epilepsi
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Abdominale smerter	Flatulens Oppkast	
Øyesykdommer			Kontaktlinseintoleranse
Karsykdommer		Venøs tromboembolisk sykdom	Arteriell hypertensjon
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstester Kolestase og gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus	Hudmisfarging Akne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Beinsmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Hevelse/smerter i brystet Forstørrede bryster Dysmenoré, menoragi/metroragi, leukoré Endometriehyperplasi	Godartede neoplasmer i brystene Økt volum av uterine fibroider, leiomyom Vaginit/vaginal candidiainfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vektendring (økning eller reduksjon) Vannretensjon med perifert ødem	Asteni	Anafylaktiske reaksjoner (hos kvinner med tidligere historikk med allergisk reaksjon)

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med behandling med østrogen/progestogen:

- galleblæresykdommer
- hud- og underhudssykdommer: kloasme, erythema multiforme, vaskulær purpura
- Sannsynlig demens over fylte 65 år (se pkt. 4.4)

Brystkreftirisiko

- Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnosen brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen 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-progestogen-kombinasjonspreparater.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (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)* ²	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen-progestogen			
50	13,3	1,6	8,0
* ² Hentet fra baseline insidensrate i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²)			
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-års periode (50-59 år)* ²	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
HRT med østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-progestogen			
50	26,6	1,8	20,8
* ² Hentet fra baseline insidensrate i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²)			
Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

USA WHI-studier – økt risiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersspenn (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppe over en 5-årig periode	Risikoforhold & 95 % KI	Ytterligere tilfeller per 1000 HRT-brukere i en 5-årig periode (95 % KI)
CEE østrogen alene			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ³
CEE + MPA østrogen-progestogen‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* ³ WHI-studien hos kvinner uten livmor, som ikke viser en økt risiko for brystkreft. ‡ Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det ingen tydelig økt risiko i løpet av de første 5 årene med behandling; etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.			

Risiko for endometriekreft

Postmenopausale kvinner med livmor

Risikoen for endometriekreft hos kvinner med livmor, som ikke bruker HRT, er ca. 5 per 1000 kvinner.

Bruk av HRT med østrogen alene er ikke anbefalt til kvinner med livmor, fordi det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten av behandling med østrogen alene og østrogendose, varierte økningen i risikoen for endometriekreft hos kvinner mellom 50-65 år i epidemiologiske studier fra 5 til 55 ekstra tilfeller diagnostisert per 1000 kvinner.

Denne økte risikoen kan forebygges dersom et progestogen legges til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus. I Million Women-studien økte ikke risikoen for endometriekreft etter fem års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) (RR på 1,0 [0,8–1,2]).

Eggstokkreft

Langvarig bruk av HRT med østrogen alene eller østrogen og progestogen i kombinasjon er forbundet med en noe høyere risiko for å bli diagnostisert med eggstokkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier viste en økt risiko for eggstokkreft hos kvinner som bruker HRT, sammenlignet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI: 1,31 til 1,56). For kvinner i alderen 50 til 54 år som har brukt HRT i 5 år, vil omtrent ett ekstra tilfelle per 2000 kvinner bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50 til 54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med eggstokkreft i løpet av en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er assosiert med en 1,3 til 3 ganger høyere relativ risiko for venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av en slik hendelse er mer sannsynlig i løpet av det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.4). Resultatene fra WHI-studiene vises nedenfor:

WHI-studier – økt risiko for venøs tromboembolisme over en 5-årig periode med bruk

Aldersspenn (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppe over en periode på 5 år	Risikoforhold og 95 % KI	Ytterligere tilfeller per 1000 HRT-brukere
Kun oralt østrogen* ⁴			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oralt østrogen og progestogen i kombinasjon			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5(1–13)
* ⁴ Studie hos kvinner uten livmor			

Risiko for koronarsykdom

Det er en liten økning i risikoen for koronarsykdom hos brukere av kombinert HRT med østrogen og progestogen som er eldre enn 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

Behandling med østrogen alene og med østrogen og progestogen i kombinasjon er assosiert med opptil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag øker ikke ved bruk av HRT.

Denne relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men siden risiko ved baseline er svært aldersavhengig vil den totale risikoen for hjerneslag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen, se pkt. 4.4.

Alle WHI-studiene kombinert – økt risiko for iskemisk slag*⁵ over 5 års bruk

Aldersspenn (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placebogruppe over en 5-årig periode	Risikoforhold og 95 % KI	Ytterligere tilfeller per 1000 HRT-brukere over en 5-årig periode
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 d-5)
* ⁵ : Ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemoragisk slag			

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Smerter i brystene eller overdreven produksjon av utflod kan være en indikasjon på for høy dosering, men akutt overdosering har ikke blitt rapportert og vil sannsynligvis ikke være et problem. Overdoseringer av østrogen kan forårsake kvalme, og bortfallsblødning kan forekomme. Det finnes ingen bestemt motgift og behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia – Naturlige og halvsyntetiske østrogener, usammensatte preparater, ATC-kode: G03CA03

Virkestoffet, 17 β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol. Det erstatter tapt østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. EstroGel forebygger tap av beinmasse etter menopause eller ovariektomi.

Virkningsmekanisme

EstroGel tilhører gruppen med naturlig fysiologiske østrogener. Virkestoffet er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol. Legemidlet muliggjør systemisk administrasjon av 17 β -østradiol ved påføring på frisk hud. Det erstatter tapt østrogenproduksjon hos menopausale kvinner eller kvinner som har fått fjernet eggstokkene, og lindrer menopausale symptomer. Østrogener forhindrer tap av beinmasse etter menopause eller ovariektomi.

Østrogen danner et kompleks med en spesifikk reseptor som primært stimulerer DNA- og proteinsyntese på intracellulært nivå. Slik utøver østrogensine metabolske effekter på «målorganene». Østrogenet med høyest aktivitet på reseptornivå er østradiol, som hovedsakelig produseres av ovariefolliklene, fra menarke til menopause. EstroGel vil derfor utøve en østrogenlignende effekt på de viktigste «målorganene» – ikke bare eggstokkene, endometriet og brystene, men også hypotalamus, hypofysen, skjeden, urinrøret og leveren – likt det som vanligvis observeres i den follikulære fasen.

Ved transdermal administrasjon av EstroGel unngås den hepatiske førstepassasjeeffekten som er ansvarlig for økt syntese av angiotensinogen, VLDL lipoproteiner (triglyserider) og visse koagulasjonsfaktorer.

Informasjon fra kliniske studier

Lindring av menopausale symptomer:

Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første behandlingsukene.

Bortfallsblødningsprofilen eller hyppigheten av amenoré avhenger av hver enkelt østrogen-progestogen doseringsregime.

Forebygging av osteoporose:

Østrogenmangel ved menopausen er assosiert med økt beinomsetning og reduksjon av beinmasse.

Effekten av østrogener på beinmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen ser ut til å være effektiv så lenge behandlingen vedvarer. Etter seponering av HRT reduseres beinmassen med samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.

Resultater fra WHI-studien og metaanalysestudier viser at bruk av HRT, alene eller i kombinasjon med et progestogen – hovedsakelig gitt til friske kvinner – reduserer risikoen for hoftefrakturer, vertebrale og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge risikoen for frakturer hos kvinner med lav beintetthet og/eller etablert osteoporose, men evidensen for dette er begrenset.

Etter to år med behandling med 2,5 g EstroGel (2 pumpetrykk per dag) var økningen i beinmineraltettheten (BMD) i korsryggen mellom $1,2 \pm 0,5$ % og $5,6 \pm 2,9$ % (gjennomsnitt $\pm$ SD). Etter tre år med behandling med 2,5 g EstroGel, var økningen i beinmineraltettheten (BMD) i korsryggen mellom $1,2 \pm 0,9$ % per år og $4,7 \pm 3,2$ %. Denne endringen i BMD var tilsvarende den som er observert med oralt konjugert, ekvint østrogen (CEE) ved en daglig dose på 0,625 mg/dag. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller oppnådde en økning i BMD i korsryggen under behandling var 90 %.

EstroGel hadde også en effekt på BMD i hoften. Et betydelig tap av $1,3 \pm 0,3$ %/år ble observert ved proksimal femur i kontroll-estriol gruppen, mens ingen betydelig endring ble observert i EstroGel-gruppen. Forskjellen mellom begge gruppene var betydelig ($P < 0,05$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske studier indikerer at når østradiol påføres topikalt på et stort hudområde i et flyktig løsemiddel, blir ca. 10 % absorbert perkutant og entrer blodomløpet, uavhengig av pasientens alder.

Daglig påføring av 2,5 g eller 5 g EstroGel over et overflateområde på minst 750 cm² resulterer i en gradvis økning av østrogennivå i blodet til steady state oppnås etter ca. 3–5 dager. Dette gir sirkulerende nivåer av både østradiol og østron tilsvarende i absolutte konsentrasjoner, og i deres respektive forhold til de som oppnås under tidlig til midtre follikulær fase av menstruasjonssyklusen.

EstroGel ble administrert til 17 postmenopausale kvinner én gang per dag på baksiden av en arm fra håndledd til skulder i 14 påfølgende dager.

Maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) av østradiol og østron på dag 12 var henholdsvis 117 pg/ml og 128 pg/ml.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner (C_{average}) av østradiol og østron over det 24 timer lange doseintervallet etter administrering av 2,5 g EstroGel på dag 12 var henholdsvis 76,8 pg/ml og 95,7 pg/ml.

To $C_{\min}$ (bunnkonsentrasjon i plasma) verdier ble oppnådd på dag 11–13: $C_{\min A}$ var den observerte, absolutte minimale konsentrasjonen i løpet av 24-timers doseintervallet, og $C_{\min B}$ var bunnverdier 24 timer etter en dose. $C_{\min A}$ -verdier for østradiol og østron på dag 12 etter administrasjon av 2,5 g EstroGel var henholdsvis 42,1 pg/ml og 69,2 pg/ml. $C_{\min B}$ -verdier for østradiol og østron var henholdsvis 68,8 og 90,2 pg/ml.

Absorpsjon av transdermale østrogen omgår den hepatiske førstepassasje-effekten. Dette ser ut til å føre til mer stabile serumnivåer av østradiol uten suprafysiologiske konsentrasjoner i leveren. Ved å unngå førstepassasje-metabolisme, kan transdermal hormonbehandling ha mindre uttalte effekter på hepatisk proteinsyntese, som inflammatoriske markører, markører for koagulasjon og fibrinolyse, triglyserider og bindingsproteiner for steroider. Oral hormonbehandling har mer uttalte hyperkoagulerende effekter og øker syntesen av C-reaktivt protein og fibrinolytiske markører.

Distribusjon

Østradiol er bundet til plasmaproteiner i høy grad, hovedsakelig til kjønnsormonbindende globulin (SHBG) og i mindre grad til albumin. Bare ca. 2 % er fritt og biologisk aktivt. Vevs-distribusjon av ubundet østradiol er hurtig og bred.

Metabolisme

Oralt administrerte østrogen gjennomgår betydelig gastrointestinal- og hepatisk førstepassasjemetabolisme, som har ufordelaktige konsekvenser, som endringer i hepatisk proteinsyntese og metabolisme. Transdermale østrogen gir en bedre metode for levering ved å transportere østrogen direkte inn i den systemiske sirkulasjonen, og omgå tarmveggen og hepatisk førstepassasjemetabolisme. Det resulterer i nivåer av østradiol og østron som er svært nære nivåene hos premenopausale kvinner.

Østradiol som er administrert transdermalt metaboliseres på samme måte som endogent hormon, etter at det er systemisk absorbert. Østradiol metaboliseres hovedsakelig i leveren til østron, senere til østriol, epiøstriol og katekoløstrogen, som deretter konjugeres til sulfater og glukuronider. Metabolisme involverer flere CYP-isoenzymer, men er hovedsakelig mediert av CYP3A4. Østriol blir glukuronidert av UGT1A1. Metabolitter av østradiol gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Utskillelse skjer hovedsakelig via urinen (som konjugerte metabolitter). Kun en liten del utskilles i avføring.

Når behandlingen er avsluttet vil konsentrasjoner av østradiol og konjugert østradiol i urinen gå tilbake til baseline innen ca. 76 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

I løpet av de første timene etter påføring av gel (mellom 2 og 12 timer), når østradiolnivåer verdier som er direkte proporsjonale med størrelsen på dosen. Etter flere doser, viser østradiolnivåene en doserelatert økning i både (C_{max}) og $AUC_{(0-24h)}$, men økningen er mindre enn doseproposjonal. I en rapportert studie ble gjennomsnittlige østradiolnivåer i serum etter 11–13 dager, rapportert å være innenfor området $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (ved en daglig dose som inneholdt 1,5 mg østradiol) og $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (ved en daglig dose som inneholdt 3 mg østradiol). Det er begrenset med data om virkningene av østradiol hos kvinner over 65 år (se pkt. 4.1; «Indikasjon(er)»)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen relevant informasjon utover det som allerede er angitt i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Etanol (96 %)

Karbomer

Trolamin

Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flerdosebeholder med en doseringspumpe som består av en flaske laget av polypropylen (PP) utstyrt med en pose laget av polyetylen med lav tetthet (LDPE) og en doseringsventil laget av polypropylen (PP).

Hver flaske inneholder 80 g transdermalgel og hver dose (ett pumpetrykk) gir 1,25 g transdermalgel (0,75 mg østradiol per pumpetrykk). Det er omtrent 60 doser per flaske.

Pakningsstørrelser med:

1 x 80 g

2 x 80 g

3 x 80 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og håndtering

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12272

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mars 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2023