

1. LEGEMIDLETS NAVN

Estalis 50 mikrog /250 mikrog per 24 timer

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 depotplaster inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 0,51 mg østradiol og 4,80 mg noretisteronacetat.

Plasteret er rundt og har en flate på 16 cm². 1 depotplaster avgir 50 mikrogram østradiol og 250 mikrogram noretisteronacetat per 24 timer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Gjennomsiktige, runde plastre med polymerfilm på den ene siden og en frisettingsfilm på den andre siden. Plastrene er individuelt pakket i varmekselede poser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.
- Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fremtidige osteoporotiske brudd, og som ikke tolererer andre legemidler som er godkjent ved osteoporoseprofylakse, eller dersom disse er kontraindisert.

Behandlingen er tiltenkt kvinner som har vært postmenopausale mer enn ett år. Erfaringen med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Estalis depotplaster sørger for en kontinuerlig kombinert, transdermal hormonsubstitusjon. For initiering og kontinuering av behandling av postmenopausale symptomer bør laveste effektive dose benyttes og med kortest mulig behandlingsvarighet (se også pkt. 4.4).

Initiering av behandlingen

Kvinner i menopausen, som ikke behandles med østrogen/gestagen, kan starte behandlingen når som helst.

Kvinner som allerede behandles med kontinuerlig kombinert østrogen/gestagenregime, kan gå direkte over til behandling med Estalis depotplaster.

Kvinner som bruker sykliske eller sekvensielle østrogen/gestagenregimer skal avslutte den pågående behandlingssyklusen før behandling med Estalis depotplaster kan begynne. Det anbefales at behandlingen starter på den første dagen av bortfallsblødningen eller 7 dager etter at forrige behandlingssyklus er avsluttet.

Estalisregime

Estalis skal brukes som kontinuerlig behandling (appliseres uavbrutt to ganger i uken). Ett plaster appliseres på magen hver 3. eller 4. dag.

Estalis egner seg mindre bra for kvinner nær menopausen. Risikoen for gjennombruddsblødninger er da høyere.

Kvinner bør gjøres oppmerksom på at uregelmessige blødninger kan forekomme i løpet av de første behandlingsmånedene, før amenoré vanligvis inntreffer.

Administrasjonsmåte

Forsiktighet må utvises når man påfører Estalis depotplaster. Plastrene skal aldri festes på eller i nærheten av brystene. Estalis festes forsiktig på ren og tørr hud på magen som ikke er skadet eller irritert. Huden må ikke være fet (plasteret skal ikke brukes sammen med fuktighetskrem, hudlotion eller hudolje). Midjen bør unngås da tettsittende klesplagg kan rive av plasteret.

Plasteret skal ikke appliseres to ganger etter hverandre på samme sted. Det bør gå minst en uke før samme hudområde brukes igjen.

Etter at posen med plaster er åpnet, fjernes halve beskyttelsesfilmen uten at den selvklebende siden berøres med fingrene. Plasteret festes umiddelbart på huden. Deretter fjernes den andre halvdelen av beskyttelsesfilmen og plasteret festes ved at det trykkes mot huden med håndflaten i minst 10 sekunder. Til slutt presses kantene forsiktig ned.

Forsiktighet bør utvises ved bading eller andre aktiviteter slik at plasteret ikke løsner. Dersom plasteret faller av (f.eks. etter anstrengende fysisk aktivitet, kraftig svetting, eller friksjon fra tettsittende klesplagg), kan samme plaster appliseres på nytt på et annet hudområde. Det opprinnelige doseringsskjemaet følges deretter, dvs. den faste dagen plasteret byttes forblir den samme.

Når plasteret er festet på huden bør det ikke utsettes for sollys over lengre tid.

Dersom pasienten 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 tilbakekomst av symptomer, gjennombruddsblødninger og spotting.

Dersom rester av klebemiddel sitter igjen på huden etter at plasteret er fjernet, bør området gnis forsiktig inn med en oljebasert hudkrem eller lotion for å fjerne disse.

4.3 Kontraindikasjoner

Estalis skal ikke brukes av kvinner med én eller flere av følgende tilstander:

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Genitalieblødning av ukjent årsak
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere idiopatisk 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 leverfunksjonsverdiene ikke er blitt normalisert
- Kjent overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen 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 alvorlig negativ effekt på livskvaliteten. Det bør i alle tilfeller foretas en grundig vurdering av nytte/risiko minst en gang i året. HRT 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 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, kontraindikasjoner (se pkt. 4.3), advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.4). 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 blitt forverret under graviditet eller ved tidligere hormonbehandling, bør pasienten følges opp nøye. Vær oppmerksom på at disse tilstandene kan gjenopptre eller forverres under behandlingen med Estalis, 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 kårkomplikasjoner
- Gallestenssykdom
- Migrene eller alvorlig hodepine
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidligere endometriehyperplasi (se under)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose

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 administreres over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft 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.

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 metanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/gestagen. Den økte risikoen viser seg etter ca. 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene

- WHI-studien fant ingen økt risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som fikk 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-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.

Ovariekreft

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

Venøs tromboembolisme

- HRT er assosiert med en 1,3-3 ganger høyere 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 inkluderer bruk av østrogener, høyere alder, omfattende kirurgi, langvarig immobilisering, overvekt (Body Mass Index > 30 kg/m²), graviditet/post partum 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 ytterligere. HRT derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Hos kvinner som allerede behandles med antikoagulantia bør det foretas en nøye vurdering av fordeler og risiko ved HRT.

- 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 kvinnen er fullstendig mobilisert.
- Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der førstegradsslektningene (mor, far, barn) har hatt trombose tidlig i livet, kan screening tilbys etter nøye rådgiving vedrørende dets begrensninger (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 bena, 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

Data fra randomiserte kontrollerte kliniske studier viste ingen økt risiko for koronar arteriell sykdom hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling med østrogen alene.

Iskemisk slag

- Kombinert 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 baseline risiko for hjerneslag avhenger sterkt av alder, vil imidlertid den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder (se pkt. 4.8).

Hypothyroidisme

- Pasienter som trenger tyroidhormonsubstitusjon bør få tyroidfunksjonen kontrollert regelmessig mens de behandles med HRT for å sikre at tilfredsstillende nivåer av tyroidhormon opprettholdes.

Angioødem

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

Hepatitt C

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, 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 og som samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogener, er forsiktighet imidlertid nødvendig ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

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 HRT da sjeldne tilfeller av pankreatitt som skyldes kraftig økning av plasmatriglyserider er rapportert ved bruk av orale østrogenpreparater ved denne tilstanden.

- Østrogener 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.

Kontaktallergi, anafylaktoide- og anafylaktiske reaksjoner

Kontaktallergi kan oppstå ved alle topikale 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. Tilfeller av anafylaktoide reaksjoner, som oppstod i løpet av behandlingen med østradiol depotplaster har blitt rapportert. Symptomer kan være urticaria, pruritus, hevelse i ansikt, hals, lepper, tunge, ødem i hud, periorbitalt ødem, respirasjonshemming, magesmerter og oppkast.

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 P450-enzymene, slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin), antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) eller naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Østradiol blir hovedsakelig metabolisert av CYP3A4 og samtidig administrering av hemmere av CYP3A4, slik som ketokonazol, erytromycin eller ritonavir, kan derfor resultere i en økning på ca. 50 % i eksponeringen for østradiol.

Ritonavir, telaprevir og nelfinavir er kjente kraftige hemmere, men disse kan også ha induserende egenskaper når de gis i kombinasjon med steroide hormoner.

Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogener og gestagener.

Ved transdermal administrering 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 østrogen og gestagener føre til mindre effekt og endret vaginal blødningsprofil.

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

Andre interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, 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. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogen enn etinyløstradiol, slik 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 med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Effekt av hormonsubstitusjonsbehandling med østrogen på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen, har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginglukuronidering. 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 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Data fra et begrenset antall eksponerte svangerskap indikerer ikke skadelig effekt på fosteret av noretisteronacetat. Maskulinisering av hunnkjønnfostre ble observert ved doser høyere enn de som normalt brukes i orale antikonsepsjonspreparater og HRT-preparater.

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

Amming

Estalis skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger kan forventes hos ca. 1/3 av kvinnene som behandles med Estalis. De vanligste bivirkningene er brystspenning og smerte (31 %), reaksjoner på applikasjonsstedet (20 %, hovedsakelig mildt erytem), dysmenoré (19 %), uregelmessige blødninger (12,7 %) og hodepine (10 %).

Tabell 1

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. 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)

Organklasse	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
Forstyrrelser i immun-systemet				Hypersensitivitet		Anafylaktoid reaksjon
Psykiatriske lidelser		Depresjon*, nervøsitet*, affektabilitet		Endringer i libido		
Neurologiske sykdommer	Hodepine*	Svimmelhet*, søvnløshet*	Migræne, vertigo	Parestesi		
Kar-sykdommer			Hypertensjon, åreknuter	Venøs tromboembolisme		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppblåsthet*, diaré*, dyspepsi*, abdominale smerter	Brekninger			
Sykdommer i lever og galleveier				Galleblæresykdom, gallesten	Kolestatisk ikterus	
Hud- og underhud-sykdommer	Reaksjoner på applikasjonsstedet***	Akne*, utslett, pruritus*, tørr hud	Misfarging av hud			Alopeci, kontakteksem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter*, smerter i ekstremitetene*		Myasteni		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Brystsmerte*, brystspenning, dysmenoré*, uregelmessige blødninger*	Forstørrede bryster*, menoragi*, vaginalutflod*, uregelmessig vaginalblødning, livmorkramper, vaginitt*, endometriehyperplasi	Brystkreft	Uterin leiomyom, cyster på egglederene, endocervicale polypper		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet		Smerter, asteni, perifere ødemer*, økt vekt*				
Undersøkelser			Økte transaminaseverdier			

(*) Bivirkninger assosiert med østrogen og gestagen er vist å opptre med en lavere frekvens ved den laveste dosen.

(***) Eksempler på reaksjoner på applikasjonsstedet: lokalisert blødning, blåmerker, brennende følelse, ubehag, tørrhet, eksem, ødem, erytem, betennelse, irritasjon, smerte, papler, parestesier, pruritus, utslett, misfarging av huden, hudpigmentering, hevelse, urticaria og vesikler.

Brystkreftrisiko

- 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, placebokontrollerte 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-progestogen			
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 - Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Alder (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen over en femårsperiode	Risikoforhold (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 kvinner som brukte HRT etter 5 år (95 % KI)
Østrogen [#] alene			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Kombinert 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 første 5 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.

Konjugerte ekvine østrogen (CEE)

KI = konfidensintervall

Risiko for endometriekreft

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 kvinner med intakt uterus som ikke bruker HRT. Hos kvinner med intakt uterus, anbefales ikke HRT med østrogen alene fordi det øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose øker risikoen for endometriekreft hos kvinner som får østrogenstimulering alene. Mellom 5 og 55 ekstra tilfeller ble diagnostisert per 1000 kvinner i alderen mellom 50 og 65 år i disse studiene.

Tillegg av gestagen til østrogenbehandlingen i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I Million Woman-studien, økte ikke fem års kombinasjonsbehandling (sekvensiell eller kontinuerlig) risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Risiko for ovariekreft

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

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovariekreft 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 ovariekreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for å få venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Risikoen er høyest det første året med HRT-behandling (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert:

WHI-studiene – Estimert relativ risiko for VTE etter 5 års bruk

Alder (år)	Antall tilfeller per 1000 kvinner i placebogruppen over en femårsperiode	Relativ risiko (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 kvinner som brukte HRT etter 5 år (95 % KI)
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

KI = konfidensintervall

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

- Bruk av østrogen alene og kombinasjonsterapi med østrogen og gestagen er forbundet med en opp til 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag øker ikke ved bruk av HRT.
- Den relative risikoen avhenger ikke av alder eller varighet av behandlingen, men siden risikoen ved behandlingsstart avhengiger sterkt av alder, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder, se pkt. 4.4.

WHI-studiene kombinert – Estimert relativ risiko for iskemisk slag* over 5 års bruk

Alder (år)	Antall tilfeller per 1000 kvinner i placebogruppen over en femårsperiode	Relativ risiko (95 % KI)	Ytterligere tilfeller per 1000 kvinner som brukte HRT etter 5 år (95 % KI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemorragisk hjerneslag

KI = konfidensintervall

Andre bivirkninger rapportert i forbindelse med østrogen/gestagenbehandling:

- Galleblæresykdom
- Hud- og underhudssykdommer: Kloasme, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulær purpura
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4).
- Tørre øyne
- Endret sammensetning av tårevæskan

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

Administrasjonsmåten minimaliserer risikoen for overdosering av østradiol eller noretisteron. Dersom tegn på overdosering oppstår, skal Estalis depotplaster fjernes fra huden. Symptomer på overdosering ved oral behandling med østrogener er brystspenning, kvalme, brekninger og/eller metroragi. Overdosering av gestagener kan føre til nedstemthet, tretthet, akne og hirsutisme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, kombinasjoner, *ATC-kode:* G03F A01.

Virkningsmekanisme

Virkestoffet østradiol hemihydrat, et syntetisk 17 β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent, humant østradiol. Det kompensere for redusert østrogenproduksjon hos menopausale kvinner og letter menopausale symptomer. Østrogen forhindrer bentap etter menopausen eller ovariektomi.

Østrogenstimulering alene øker risikoen for endometriehyperplasi og endometrieekreft, ettersom østrogen stimulerer endometrievekst. Tilleggsbehandling med gestagenet noretisteronacetat reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos kvinner med intakt uterus.

Klinisk effekt og sikkerhet

- Lindring av symptomer ved østrogenmangel og blødningsmønster
Lindring av menopausale symptomer inntraff i løpet av de første behandlingsukene. Amenoré ble observert hos 38 % av kvinnene i løpet av 10.-12. behandlingsmåned. Uregelmessige blødninger og/eller spotting inntraff hos 77 % av kvinnene de tre første behandlingsmånedene og hos 62 % i løpet av 10.-12. behandlingsmåned.

- Osteoporoseprofylakse
Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med økt turnover 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 hos ubehandlede kvinner.

Resultater fra WHI-studien og metaanalysestudier viser at hormonsubstitusjon, 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 er begrenset.

Etter to års behandling med Estalis økte benmineraltettheten i lumbalvirvlene $5,53 \% \pm 0,63 \%$ (mean \pm SD). Andel kvinner hvis benmineraltetthet i lumbalsonen forble uforandret eller tiltok i løpet av behandlingen var 95,0 %.

Estalis påvirket også benmineraltetthet i hofter. Økning etter to år var $3,07 \% \pm 0,64 \%$ (mean \pm SD) for lårhals og $3,12 \% \pm 0,46 \%$ (mean \pm SD) for hofter totalt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Transdermalt administrert østradiol unngår "first-pass"-metabolisme som ses med oralt administrerte østrogenpreparater.

- Østradiol

Estalis gir serumnivåer av østradiol og et østron/østradiol ratio innen det området som normalt ses hos premenopausale kvinner i tidlig (østradiol > 40 pg/ml) til intermediær follikulær fase. Disse opprettholdes under hele anvendelsesperioden på 84-96 timer. Gjentatt applisering av plasteret resulterte i maksimal serumkonsentrasjon på 71 pg/ml og gjennomsnittlig serumkonsentrasjon (C_{gjen}) på 52 pg/ml ved steady state for østradiol. Mot slutten av doseringsintervallet var serumkonsentrasjonen av østradiol i gjennomsnitt 46 pg/ml (trough konsentrasjon).

- Noretisteronacetat

Gjentatt applisering av plasteret resulterte i maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) på 1060 pg/ml og gjennomsnittlig serumkonsentrasjon (C_{gjen}) på 832 pg/ml ved steady state for noretisteron. Mot slutten av doseringsintervallet var serumkonsentrasjonen av noretisteron i gjennomsnitt 681 pg/ml (trough konsentrasjon).

Biotransformasjon og eliminasjon

- Østradiol

Østradiol har en kort eliminasjonshalveringstid på ca. 2-3 timer og serumnivået synker derfor raskt når plasteret fjernes. Etter at plasteret er fjernet går serumkonsentrasjonen av østradiol tilbake til ubehandlede postmenopausale nivåer (< 20 pg/ml) innen 4-8 timer.

- Noretisteron

Eliminasjonshalveringstiden for noretisteron er rapportert å være 6-8 timer. Etter at plasteret er fjernet synker serumkonsentrasjonen av noretisteron raskt og er mindre enn 50 pg/ml innen 48 timer.

Minimale fluktuasjoner i serumkonsentrasjoner av østradiol og noretisteron viser at frisettingen er konstant over hele doseringsintervallet.

Det er ingen akkumulering av østradiol eller noretisteron i sirkulasjonen etter gjentatt applisering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsprofilene for østradiol og noretisteron er veletablerte. Langtids kontinuerlig administrering av naturlige og syntetiske østrogener øker hyppigheten av karsinomer i bryst, uterus, livmorshalsen, vagina, testikler og lever i enkelte dyrearter. Langtids kontinuerlig administrering av noretisteron økte hyppigheten av tumorer i hypofysen og ovariene i hunddyr, og i lever og bryst i hanndyr i enkelte dyrearter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Silikon klebemiddel

Akryl klebemiddel

Povidon

Oljesyre

Dipropylenglykol

Plasterets bakside består av en polyesterlaminatfilm. Frisettingslaget er en polyesterfilm dekket med fluoropolymer.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder;

29 måneder ved oppbevaring ved 2 °C-8 °C (i kjøleskap), pluss 1 måned ved oppbevaring ved romtemperatur opptil 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres ved 2 °C-8 °C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Hos bruker kan depotplasteret oppbevares ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 1 måned. Depotplasteret skal oppbevares i original (forseglet) foliepakning. Plasteret må brukes umiddelbart etter åpning av folieposen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Depotplastrene er individuelt pakket i varmeforseglede papir/polyetylen-poser.
Pakninger à 24 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når plasteret er fjernet fra huden skal det brettes sammen på midten med klebeflaten inn og destrueres på en sikker måte utilgjengelig for barn.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

98-3106

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2000
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

03.09.2024