**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Estradurin 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Polyøstradiolfosfat 80 mg

**3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1. Indikasjoner**

Cancer prostatae. Cancer mammae (5 år eller mer etter naturlig menopause). Substitusjonsterapi ved amenoré og klimakteriske besvær som skyldes østrogenmangel.

**4.2. Dosering og administrasjonsmåte**

Skal gis dypt intramuskulært.  
*Cancer prostatae*: 160-320 mg i.m. hver 4. uke i 3 måneder. Deretter minskes dosen til 80-160 mg hver måned.

*Cancer mammae*: (Veiledende:) 80 mg i.m. hver 4. uke i måneder, deretter 40 mg i.m. hver måned. *Substitusjonsterapi*: 40-80 mg i.m. en gang pr. måned. *Klimakteriske bortfallssymptomer*: 40-80 mg i.m. pr. måned, avhengig av symptomenes grad. Opphold i medikasjonen 1-2 uker mellom hver injeksjon. Hos kastrerte kvinner kan preparatet gis kontinuerlig.

**4.3. Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet østradiol eller mepivakain eller andre hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent/tidligere brystkreft eller mistanke om dette

Kjent eller mistanke om østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)

Genitalblødning av ukjent årsak

Ubehandlet endometriehyperplasi

Tidligere eller nåværende venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)

Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisme (f.eks. angina, hjerteinfarkt)

Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)

Akutt leversykdom eller tidligere påvist leversykdom hvor leverfunksjonstester fortsatt viser unormale verdier

Porfyri

**4.4. Advarsler og forsiktighetsregler**

*Menn*:  
Østrogener påvirker koagulasjonsfaktorene, og forsiktighet bør utvises hos personer som er disponert for trombo-emboli. Forsiktighet bør utvises ved endringer i lipidmetabolismen og ved hyperlipoproteinemi. Pasienter med hjerte- og nyresykdom, astma, migrene eller epilepsi krever nøye overvåkning, da kontinuerlig behandling med høye østrogendoser kan forårsake væskeretensjon. Under østrogenbehandling skal diabetikere nøye observeres med tanke på insulinbehov. Østrogener kan påvirke kalsium- og fosformetabolismen og bør brukes med forsiktighet til pasienter med metabolske bensykdommer assosiert med hyperkalsemi eller pasienter med nyresvikt. Får pasienten tegn på flebitt, tromboemboliske komplikasjoner, stigning i blodtrykket,, plutselige synsforstyrrelser (mulig retinal veneokklusjon), migrene eller kolestatisk hepatitt skal behandlingen stanses. Behandlingen bør også avbrytes 6 uker før kirugiske inngrep med risiko for tromboemboli og ved lange perioder med immobilitet. Østrogener kan akselerere lukkingen av epifyseskivene. Preparatet bør derfor ikke gis til barn eller unge pasienter i fortsatt lengdevekst, unntatt ved de alvorligste indikasjoner.

*Kvinner*:  
Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) hos postmenopausale symptomer bør kun igangsettes ved symptomer som merkbart reduserer pasientens livskvalitet. For alle pasienter bør det gjøres en vurdering av nytte og risikoforhold minst én gang årlig, og hormonsubstitusjon bør kun fortsette så lenge fordeler ved behandling oppveier risiko.

Evidens vedrørende risiko knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. På grunn av lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan imidlertid nytte- risikoforholdet for disse kvinnene være mer fordelaktig enn for eldre kvinner.

**Medisinsk undersøkelse/oppfølging:**

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) foretas i henhold til gjeldende screeningspraksis, kontraindikasjoner og advarsler. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen og frekvens og type tilpasses den enkelte kvinne. Kvinner må oppfordres til å ta kontakt med lege dersom de får forandringer i brystene (se avsnitt «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser, inkludert egnet billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, tilpasset den enkeltes medisinske behov.

**Tilstander som krever tilsyn:**

Hvis noen av følgende tilstander foreligger, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Estradurin, spesielt gjelder dette:

* Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. arvelig brystkreft i direkte nedstigende linje (1.grad)
* Hypertensjon
* Leversykdom (f. eks. leveradenom)
* Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
* Gallestenssykdom (kolelitiasis)
* Migrene eller (sterk) hodepine
* Systemisk lupus erythematosus (SLE)
* Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosklerose

**Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen:**

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

* Gulsott eller forverring av leverfunksjon
* Signifikant økt blodtrykk
* Nye anfall av migrenelignende hodepine
* Graviditet

**Endometriehyperplasi og karsinom**

* Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom er økt når østrogener administreres alene 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 behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli forhøyet i mer enn 10 år.
* Tillegg av et progestogen syklisk i minst 12 dager pr. måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-progestogen-behandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, reduserer den økte risikoen som er forbundet med HRT med østrogen alene.
* Beskyttelse av endometriet med ekstra progestogener er ikke påvist for orale doser av østradiol > 2 mg, konjugert ekvint østrogen > 0,625 mg og plaster > 50 mikrogram/dag.
* Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning fortsetter etter en viss tid med behandling, eller hvis blødningen vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken avklares. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.
* Ensidig østrogenstimulering kan medføre premalign eller malign transformasjon i de residuale foci av endometriose. Tilleggsbehandling med progestogener bør derfor vurderes til kvinner som er hysterektomert pga. endometriose hvis gjenværende endometriose er kjent.

**Brystkreft**

Samlet evidens tyder på en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen og muligens også østrogen gitt alene ved HRT, og at denne er avhengig av varigheten av HRT.

*Kombinert østrogen-progestogen-behandling*

* Den randomiserte, placebokontrollerte studien "The Women’s Health Initiative study" (WHI) og epidemiologiske studier, viser økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-progestogen som HRT, og den økte risikoen blir tydeligere etter ca. 3 års bruk (se pkt. 4.8).

*Behandling med østrogen alene*

* WHI-studien fant ingen økt risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som bruker HRT med østrogen alene. Observasjonsstudier har overveiende rapportert en svakt økt risiko for å få brystkreft diagnostikert, noe som er betydelig lavere enn hos brukere av kombinert østrogen-progestogen (se pkt. 4.8.).

Den økte risikoen blir tydelig etter ca. fem års bruk, men går tilbake til baseline innenfor noen få (maksimalt fem) år etter avsluttet behandling.

HRT, spesielt østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibildene, noe som kan gjøre det vanskeligere å påvise brystkreft radiologisk.

**Ovariekreft**

Ovariekreft er mye sjeldnere enn brystkreft. Langtidsbehandling (minst 5-10 år) med HRT-preparater med østrogen alene har vært forbundet med en svakt økt risiko for ovariekreft (se pkt. 4.8). Noen studier, inkludert WHI-studien, antyder at langtidsbehandling med kombinasjons HRT kan gi en tilsvarende eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

**Venøs tromboembolisme**

* HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT-behandlingen enn senere (se pkt. 4.8).
* Pasienter med en tidligere VTE eller kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere.
* Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvaring immobilisering, overvekt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/post partumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen enighet om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.
* Som for alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å avslutte HRT-behandlingen midlertidig i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.
* Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der en førstegradsslektning (foreldre, søsken og barn) har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening). Estradurin skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte/risiko hvis det foreligger en trombofil tilstand som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (for eksempel antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).
* For kvinner som allerede får langvarig antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig nytte-risiko vurdering.
* Hvis det oppstår VTE etter start av behandlingen skal legemidlet seponeres. Pasienten skal rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

**Koronar arteriesykdom (CAD):**

* Det er ingen evidens fra randomiserte kontrollerte studier av beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD som fikk HRT med kombinert østrogen-progestogen eller østrogen alene.

*Kombinert østrogen-progestogen-behandling:*

Den relative risikoen for CAD ved bruk av HRT med kombinert østrogen-progestogen er svakt økt. Da baseline absolutt risiko for CAD er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av bruk av østrogen-progestogen svært lav hos friske kvinner nær menopausen, men vil øke med økende alder.

*Behandling med østrogen alene:*

Data fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier fant ingen økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling med østrogen alene.

**Iskemisk slag**

* Kombinert østrogen-progestogen og behandling med østrogen alene er forbundet med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen forandres ikke med alder eller tid siden menopausen. Da baseline risiko for slag er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT likevel øke med alderen (se pkt. 4.8).

**Andre tilstander**

* Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye.
* Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling, Ved denne tilstanden er det rapportert sjeldne tilfeller hvor østrogenbehandling medførte stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt.
* Østrogener øker tyreoideabindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk totalt tyreoideahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivå (ved kolonne- eller radio-immunoassay) eller T3-nivå (ved radio-immunoassay). Opptak av T3 resin er nedsatt, noe som reflekterer økt TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindende proteiner kan øke i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til økt nivå av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin og ceruloplasmin).
* HRT-bruk forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det foreligger noen holdepunkter for økt risiko for mulig demens hos kvinner som har påbegynt behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65 års alder.

**4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Metaboliseringen av østrogener kan økes ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450-enzymer, slik som antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Selv om ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke inhibitorer, har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroidhormoner. Urtepreparater som inneholder johannesurt (Prikkperikum, *Hypericum perforatum*) kan indusere metaboliseringen av østrogener.

Ved transdermisk administrering unngås metabolisme ved førstepassasje gjennom leveren, og følgelig transdermisk brukte østrogener kan bli mindre påvirket enn orale hormoner ved enzyminduserende legemidler.

Klinisk kan en økt metabolisering av østrogener og progestogener medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil.

Polyøstradiolfosfat kan redusere effekten av antikoagulantia. Thyroideahormon-bindende globulin kan øke og føre til økt sirkulerende thyroideahormon. Tolkning av thyroideafunksjonstester må gjøres med tanke på dette.  
Noen få tilfeller av levertoksisitet er rapportert i pasienter som har fått Polyøstradiolfosfat sammen med perorale østrogener.

**4.6. Fertilitet, graviditet og amming**

**Graviditet**  
Estradurin er ikke indisert ved graviditet. Blir kvinnen gravid under behandlingen med Estradurin, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksponering, tyder ikke på teratogene eller fostertoksiske effekter.

**Amming**  
Den aktive formen østradiol går over i morsmelk og et melk-plamaforhold på 0,3 er målt. Østradiol hemmer laktasjonen. Polyøstradiolfosfat skal ikke brukes under amming.

**4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjennomført studier om påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8. Bivirkninger**

Alvorlige bivirkninger forbundet med bruken av hormonsubstitusjonsbehandling er også nevnt i pkt. 4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler

Tabellen nedenfor klassifiserer bivirkninger som er rapportert hos brukere av hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) etter MedDRA systemets organklasser (MedDRA SOC).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Organklassesystem | | Vanlige (≥ 1/100, < 1/10) | | Mindre vanlige (≥ 1/1000, < 1/100) | Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000) |
| Forstyrrelser i immunsystemet | |  | | Hypersensitivitet |  |
| Endokrine sykdommer | | Gynekomasti o.a. feminiseringssymptomer (hos menn) | | Brystspenning, endometrieblødning | Testikkelatrofi |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | Vektøkning eller vekttap | | Væskeretensjon | Nedsatt glukosetoleranse |
| Psykiatriske lidelser | |  | | Depresjon | Nervøsitet  Redusert libido eller økt libido |
| Nevrologiske sykdommer | | Hodepine | | Svimmelhet | Migrene, humørendringer |
| Øyesykdommer | |  | | Synsforstyrrelser | Intoleranse mot kontaktlinser |
| Hjertesykdommer | |  | | Palpitasjoner | Hypertensjon, tromboflebitt, tromboemboli trombose, hjertesvikt, hjerteinfarkt ved høye doser |
| Gastrointestinale sykdommer | | Magesmerter, kvalme | | Dyspepsi | Oppblåst mage, oppkast |
| Sykdommer i lever og galleveier | |  | |  | Cholelitiasis, kolestatisk ikterus. |
| Hud- og underhudssykdommer | | Utslett, pruritus | | Erythema nodosum, urtikaria | Hirsutisme, akne, erytem. |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | |  | |  | Muskelkramper |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | | Uterine/vaginal blødning, inkludert sporblødning  Impotens | | Brystsmerter, brystubehag | Dysmenoré,  vaginal utflod,  premenstruelt-liknende  syndrom,  større bryster |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | |  | | Natriumretensjon med ødemdannelse. | Tretthet |
|  |  | |  | | | |
|  |  | |  | | | |

Korttidsbehandling forårsaker sjelden bivirkninger. Genitalblødning i forbindelse med behandlingen krever undersøkelse for å utelukke cancer.  
Allergiske reaksjoner på mepivakain kan oppstå; hudreaksjoner, bronkial astma og anafylaktisk sjokk.

Den mest passende MedDRA-terminiologien for å beskrive en bestemt bivirkning er listet opp.

**Risiko for brystkreft**

* Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen behandling i mer enn 5 år.
* Enhver økt risiko hos brukere av behandling med østrogen alene er vesentlig lavere enn det som er sett hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjoner.
* Risikonivået er avhengig av behandlingsvarighet (se pkt. 4.4).
* Resultater fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største epidemiologiske studien (MWS) er presentert under.

MWS-studien (Million Women Study) – Estimert relativ risiko for brystkreft etter 5 års bruk

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersgruppe (år) | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT \* | Relativ risiko # | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
| HRT med østrogen alene | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,2 | 1–2 (0–3) |
| Kombinert østrogen-progestogen | | | |
| 50–65 | 9–12 | 1,7 | 6 (5–7) |
| # Samlet relativ risiko. Relativ risiko er ikke konstant, men vil øke med behandlingens varighet.  \* Tatt fra insidensrater ved baseline i industrialiserte land.  Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i ulike EU-land, vil antall ekstra brystkrefttilfeller variere proporsjonalt.  KI = konfidensintervall | | | |

WHI-studier – Estimert relativ risiko for brystkreft etter fem års bruk

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersgruppe (år) | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
| HRT med østrogen alene\* | | | |
| 50–79 | 21 | 0,8 (0,7–1,0) | -4 (-6–0)\*\* |
| Kombinert østrogen\* + progestogen\*\*\* | | | |
| 50–79 | 17 | 1,2 (1,0–1,5) | +4 (0–9) |
| \* konjugerte, ekvine østrogener (CEE)  \*\* WHI-studien for kvinner uten uterus, viste ikke økt risiko for brystkreft.  \*\*\* Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, ble det ikke funnet noen økt risiko i de første 5 behandlingsårene. Etter 5 år var risikoen høyere enn for ikke-brukere.  KI = konfidensintervall | | | |

**Risiko for endometriekreft**

Postmenopausale kvinner med livmor

Endometriekreft er diagnostisert hos ca. 5 av 1000 hos kvinner med livmor som ikke bruker HRT. Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene siden dette øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4). Avhengig av varigheten av bruk av østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier fra mellom 5 og 55 ekstra tilfeller diagnostisert per 1000 kvinner i alderen mellom 50 og 65.

Tillegg av progestogen til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I "Million Women"-studien økte ikke fem års bruk av kombinert (sekvensiell eller kontinuerlig) HRT risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

**Risiko for ovariekreft:**

Langtidsbruk av østrogen alene og kombinert østrogen-progestogen HRT er forbundet med en svakt økt risiko for ovariekreft. I "Million Women"-studien resulterte 5 års HRT i 1 ekstra tilfelle per 2500 brukere.

**Risiko for venøs tromboembolisme**

HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HT-bruk (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert under.

**WHI-studier – Estimert relativ risiko for VTE ved 5 års bruk**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersgruppe (år) | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT |
| **Peroralt, østrogen alene\*** | | | |
| 50–59 | 7 | 1,2 (0,6–2,4) | 1 (-3–10) |
| **Peroralt, kombinert østrogen-progestogen** | | | |
| 50–59 | 4 | 2,3 (1,2–4,3) | 5 (1–13) |
| \* Studie av kvinner uten uterus  KI = konfidensintervall | | | |

**Risiko for koronar arteriesykdom**

Risikoen for koronar arteriesykdom er svakt økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen HRT over 60 års alder (se pkt.4.4).

**Risiko for iskemisk slag:**

Bruk av østrogen alene og østrogen-progestogen behandling er forbundet med inntil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

Denne relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men baseline risiko er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil øke med alder (se pkt. 4.4).

**WHI-studier kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag\* etter 5 års bruk**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersgruppe (år) | Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen | Relativ risiko (95 % KI) | Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI) |
| 50–59 | 8 | 1,3 (1,1–1,6) | 3 (1–5) |
| \* Det er ingen differensiering mellom iskemisk og hemoragisk slag, og tallene gjelder for både HRT med østrogen aleine og kombinert østrogen-progestogen. | | | |

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

* Galleblæresykdom
* Hud- og underhudssykdommer: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum
* Vaskulær purpura
* Sannsynlig demens med alder over 65 år (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: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

**4.9. Overdosering**

Studier om akutt toksisitet anga ikke en risiko for akutte bivirkninger i tilfelle utilsiktet inntak av flere daglige behandlingsdoser.

Reversibel feminisering er det mest sannsynlige tegn. Det finnes ikke spesifikt antidot, behandlingen bør være symptomatisk.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1. Farmakodynamiske egenskaper**

*Farmakoterapeutisk gruppe:* Østrogen. **ATC-kode** L02A A02  
*Virkningsmekanisme:* Estradurin er et vannløselig, høymolekylært polyester som består av fosforsyre og 17 beta-estradiol. Etter intramuskulær injeksjon har det effekt som et langtidsvirkende østradiol. Det er tilsatt lokalanestetikum for å unngå smerte på injeksjonsstedet. Preparatet har samme egenskaper som det naturlige østrogenet østradiol og kan erstatte dette når man ønsker langvarig behandling med dette naturlige østrogen. Den forlengede effekten av Estradurin® skyldes den langsomme nedbrytningen av polymeren av fosfataser *in vivo*. Siden Estradurin® har inhiberende effekt på fosfataser, blir nedbrytningen svært langsom, og gir vedvarende østrogen aktivitet i opptil 4 uker etter en enkelt injeksjon. Dette resulterer i doserelatert senking av plasmatestosteron. Etter forlenget administrering av 160 mg Estradurin®/mnd. har man sett at testosteronverdiene synker med opptil 10 - 20 % sammenliknet med verdiene før behandling.

**5.2. Farmakokinetiske egenskaper**

*Absorpsjon:*  
Etter i.m administrasjon skjer det en øyeblikkelig systemisk absopsjon.  
*Distribusjon:*  
Plasmakonsentrasjonen av østradiol vil være lineær med den administrerte dosen. Stabil plasmakonsentrasjon av østradiol og lave testosteronnivå opprettholdes ved månedlige intramuskulære injeksjoner. Østradiol fordeles til de fleste kroppsvev.  
*Biotransformasjon:*  
På samme måte som endogent hormon (I leveren, og i mindre grad i nyrer, gonader og muskelvev). Estradurin® har som annen parenteral østrogenbehandling ingen first-pass metabolisme.  
*Eliminasjon:*  
I urinen, konjugert til glukuron- eller svovelsyre.

**5.3. Prekliniske sikkerhetsdata**

Den aktive formen østradiol eller dets metabolitter er mutagene i mammalske celler, og er karsinogene i både dyr og mennesker. Den karsinogene mekanismen antas å være både initierende og promoterende.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hetteglass: Nikotinamid 40 mg, natriumhydroksid 9 mg, mepivakainklorid 5 mg, dinatriumfosfatdodekahydrat 12 mg. Ampulle: Vann til injeksjonsvæsker 2 ml.

**6.2. Uforlikeligheter**

Ingen kjente.

**6.3. Holdbarhet**

5 år.  
Ferdig tilberedte oppløsninger skal brukes innen 12 timer hvis oppbevart i romtemperatur og innen 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap.

**6.4. Oppbevaringsbetingelser**

Romtemperatur (15-25˚C).

**6.5. Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass av klart, klasse I glass med butyl gummi propp som inneholder frysetørret pulver til injeksjonsvæske. Ampullen består av klart, klasse I glass som inneholder vann til injeksjonsvæske (oppløsningsvæske).  
1 sett, 10 sett.

**6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Skal gis dypt intramuskulært. Oppløsningen bør tilberedes like før injeksjon ved å tilføre injeksjonsvæsken fra ampullen til hetteglasset og ryste godt til alt er oppløst. Den ferdige oppløsningen er ment til en enkelt injeksjon.  
En mulig gul-rød farge på oppløsningen betyr ikke at produktets egenskaper er endret.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pharmanovia A/S

Jægersborg Alle 164

DK-2820 Gentofte

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

4095

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

17. juni 1960/17. juni 2000

**10. OPPDATERINGSDATO**

04.12.2013