

## VAKINFORMATIE

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ESTRAMON UNO 50 µg/24 Uren, Transdermaal Pleister  
ESTRAMON UNO 75 µg/24 Uren, Transdermaal Pleister  
ESTRAMON UNO 100 µg/24 Uren, Transdermaal Pleister

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### ESTRAMON UNO 50

1 transdermaal pleister (matrixsysteem) met 20 cm<sup>2</sup> bevat:

4,13 mg estradiol-hemihydraat overeenkomend met 4 mg estradiol. Gemiddelde estradiolafgifte per dag: 50 microgram

#### ESTRAMON UNO 75

1 transdermaal pleister (matrixsysteem) met 30 cm<sup>2</sup> bevat:

6,198 mg estradiol-hemihydraat overeenkomend met 6 mg estradiol. Gemiddelde estradiolafgifte per dag: 75 microgram

#### ESTRAMON UNO 100

1 transdermaal pleister (matrixsysteem) met 40 cm<sup>2</sup> bevat:

8,26 mg estradiol-hemihydraat overeenkomend met 8 mg estradiol. Gemiddelde estradiolafgifte per dag: 100 Microgram

Overige Bestanddelen met bekende werking: Sojaolie (Ph.Eur.)

Volledige Opsomming van de overige bestanddelen zie rubriek 6.1.

### 3. TOEDIENINGSVORM

Transdermaal pleister

Transparant ovaal pleister, bestaande uit een ingesneden beschermfolie (voor toepassing van het pleister te verwijderen) en twee functionele lagen: een estradiolhoudende zelfklevende matrixlaag en een waterdichte dragerfolie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Toepassingsgebieden

Hormoonsubstitutietherapie (HST) bij oestrogeentekortsymptomen na de menopauze. HST bij oestrogeentekortsymptomen bij vrouwen, wier laatste menstruatie minstens 12 maanden geleden.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog Fractuurrisico, die eene Onverdraagzaamheid of Contra-indicatie tegenover andere voor Osteoporosepreventie goedgekeurde Geneesmiddelen vertonen (zie ook Sectie 4.4).

Er zijn alleen beperkte ervaringen bij de behandeling van vrouwen boven 65 jaar voor.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De transdermale pleister wordt 1 keer wekelijks, d. w. z. alle 7 dagen, vervangen.

#### Oestrogeentekort symptomen

ESTRAMON UNO is in 3 sterktes beschikbaar: 50, 75 en 100. Zowel voor de start als ook voor de voortzetting een behandeling postmenopauzale symptomen is de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke therapieduur toe te passen (zie ook paragraaf 4.4).

Afhankelijk van klinische respons kan de dosis aan de individuele behoeften van de patiënte aangepast worden. Als zich na 3 maanden behandeling de symptomen niet voldoende verbeterd zijn, kan de dosis verhoogd worden. Als zich Symptomen van overdosering tonen (bijv. borstspanning), moet de dosis verlaagd worden.

#### Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

Daarvoor is ESTRAMON UNO in 3 Sterktes beschikbaar: 50, 75 en 100. De Behandeling moet met een pleister Estradiol 50 µg<sub>24</sub> uur begonnen worden.

Dosisaanpassingen kunnen onder gebruik van Estradiol 50, - 75 en - 100 µg<sub>24</sub> uur pleisters plaatsvinden.

#### Algemene instructies

ESTRAMON UNO kan zowel cyclisch als ook continu toegepast worden.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder moet onafhankelijk van het gekozen regime van de oestrogeenbehandeling met een progestageen, dat voor de toepassing met een Oestrogeen goedgekeurd is, over minstens 12-14 dagen per 28-daagse cyclus gecombineerd worden, om een oestrogeen-geïnduceerde endometriumhyperplasie grotendeels te verminderen.

Bij hysterectomiepatiënten vrouwen wordt de toevoeging van een progestageen niet aanbevolen, behalve in gevallen, waarin een endometriose is gediagnosticeerd werd.

#### Varianten de oestrogeenmonotherapie of. gecombineerde oestrogeen/progestageentherapie

##### Cyclisch of. cyclisch sequentieel

Cyclische toepassing van oestrogeen met een behandelingsvrije interval, waarbij gewoonlijk op 21 dagen de toepassing plaatsvindt en 7 dagen toepassingsvrij zijn. Bij vrouwen met uterus wordt bovendien sequentieel een progestageen in de laatste 12-14 therapiedagen toegevoegd.

##### Continu of. continu sequentieel

Continue toepassing van oestrogeen. Bij vrouwen met uterus bovendien sequentieel een progestageen op 12-14 dagen van een elke 28-dagen-cyclus.

Als progestageen toevoeging kunnen bijv. norethisteron, norethisteronacetaat, medroxyprogesteronacetaat of progesteron gebruikt worden (voor verdere informatie zie vak- en bijsluiter van de individuele producten).

Een continue, niet cyclische behandeling kan bij hysterectomiepatiënten vrouwen uitgevoerd worden of als tijdens de behandelingsvrije periode de symptomen van oestrogeentekort opnieuw sterk zichtbaar worden.

#### Soort van Toepassing

ESTRAMON UNO wordt met zijn kleeflaag op een schone en droge plaats op de buik geplakt. ESTRAMON UNO mag niet op de borsten of in wiens nabijheid geplakt worden.

ESTRAMON UNO wordt 1 keer wekelijks vervangen. Het mag niet 2 keer achtereenvolgens op dezelfde huidplek geplakt worden. De huidplaats moet vrij van olie en zonder huidschade of huidirritaties zijn. De taille moet vermeden worden, omdat strakke kleding de pleister verwijderen kan.

De aanraking van de kleefzijde moet vermeden worden.

1. De transdermale pleisters zijn individueel verpakt. Onmiddellijk voor de toepassing wordt de omhulling bij de insnijding naast de zakhoek opengescheurd en de transdermale pleister verwijderd, zonder het naar beschadigen.
2. Het transdermale pleister wordt voorzichtig bij de perforatie omhoog en om omlaag gebogen, totdat de loslaatfolie langs de de gespleten lijn van de kleeflaag van de transdermale pleister lost. Een deel van de afdekfolie wordt van transdermale pleister afgetrokken.
3. De vrije geworden kleefoppervlak wordt op een gezonde, gereinigde huidplek geplakt.
4. Het andere deel van transdermale pleister wordt licht opgetild, zodat de overgebleven deel de afdekfolie verwijderd en de transdermale pleister volledig aangebracht worden kan.
5. Na het aanbrengen moet de transdermale pleister ongeveer 10 seconden met de vlakke hand stevig aangedrukt worden.

Bij elke nieuwe transdermale pleister wordt de Heupzijde gewisseld.

Het transdermale pleister moet niet aan directe zonlicht blootgesteld worden. Het transdermale pleister hecht ook tijdens baden en Douchen of bij lichamelijke activiteit goed op de huid.

Moet zich een transdermaal pleister voortijdig (voor verloop van 7 dagen) gedeeltelijk of volledig van de huid loskomen, moet het door een nieuw pleister vervangen worden.

Na elke 7 dagen wordt de verbruikte pleister door een nieuwe vervangen.

#### Start van de therapie

Bij postmenopauzale vrouwen die momenteel geen oestrogeen-behandeling, een oestrogeenmonotherapie of een continu gecombineerde HRT ontvangen, kan de behandeling met ESTRAMON UNO op elk willekeurig tijdstip begonnen worden.

Vrouwen die momenteel een sequentiële oestrogeen-progestageen-therapie ontvangen, zouden de huidige behandelingscyclus voltooien, voordat met de ESTRAMON UNO-behandeling begonnen wordt. Der eerste dag na afsluiting van de vorige behandeling (bij continue toepassing) of de eerste dag na de behandelingspauze (bij cyclisch gebruik) vormt een geschikt moment voor de start van een nieuwe behandelingscyclus met ESTRAMON UNO.

Werd de Toepassing een transdermaal pleister vergeten, moet het zo snel als mogelijk ingehaald worden. De volgende pleisterwissel moet volgens de oorspronkelijke behandelingschema uitgevoerd worden. Een onderbreking van de behandeling zou kunnen de waarschijnlijkheid van herhaling van symptomen vergroten en stopzetting- of spotting veroorzaken.

#### 4.3 Contra-indicaties

- bestaande of vroegere borstkanker of. een overeenkomstige verdenking
- oestrogeenafhankelijke maligne tumor of. een overeenkomstige verdenking (voor al endometriumcarcinoom)
- niet onverklaarde bloeding in genitale gebied
- onbehandelde endometriumhyperplasie
- vroegere of bestaande veneuze trombo-embolische ziekten (voor al diepe veneuze trombose, longembolie)
- bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombine-tekort, zie paragraaf 4.4)
- bestaande of recent kort Tijd voorgaande arteriële trombo-embolische ziekten (voor al angina pectoris, myocardinfarct)
- acute leverziekte of voorgaande leverziekten, zolang zich de relevante leverenzymwaarden niet genormaliseerd hebben
- porfyrie
- bekende overgevoeligheid tegen de werkzame stof, soja, pinda of een van de in sectie 6.1 genoemde overige bestanddelen

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor de toepassing

Een HRT moet alleen voor behandeling van postmenopauzale klachten gestart worden, welke de levenskwaliteit beïnvloeden. Voordelen en risico's moeten in ieder individueel geval minstens jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar afgewogen worden. Een HRT moet alleen zo lang voortgezet worden, zolang de voordelen de risico's overstijgen.

Er zijn alleen beperkte gegevens over Beoordeling van de risico's van een HRT bij vroegtijdige menopauze voor. Omdat echter het absolute risico bij jongere vrouwen lager is, zou kunnen de risico-batenverhouding bij jongere vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere.

##### Medisch onderzoek/controleonderzoeken

Voor begin of hervatting van een Hormoonsubstitutie therapie is een volledige Eigen- en familieanamnese van de patiënte te verzamelen. De lichamelijke onderzoek (inclusief onderbuik en borst) moet zich aan deze anamneses alsook de contra-indicaties en waarschuwingen oriënteren.

Tijdens de behandeling worden regelmatige controleonderzoeken aanbevolen, die zich in Frequentie en aard na de individuele risicosituatie van de vrouw richten. De vrouwen moeten daarover geïnformeerd worden, welke veranderingen van de borsten zij de arts meedelen moeten (zie paragraaf „borstkanker“ verder onder).

De onderzoeken, inclusief beeldvormende procedures zoals Mammografie, zijn overeenkomstig de huidige gebruikelijke preventiepraktijk en de klinische noodzakelijkheden van de individuele vrouw uit te voeren.

##### Situaties, die een bewaking vereisen

De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden, wanneer een van de volgende situaties of. aanwezig is of eerder aanwezig was sjabloon of. zich tijdens een zwangerschap of een voorgaande hormoonbehandeling verslechterd heeft. Dit geldt ook voor het geval, dat een van de hieronder genoemde Situaties of ziekten tijdens de de huidige hormoonsubstitutietherapie met ESTRAMON UNO optreedt of. verergert verslechtert:

- ( uterusmyoom)) of Endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolieën (zie onder)
- Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. voorkomen van mammacarcinoom bij verwanten 1e graad
- Hypertensie
- Leverziekten (bijv. Leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder betrokkenheid van de bloedvaten
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemisch Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in de voorgeschiedenis (zie onder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose

Redenen voor een onmiddellijke stopzetting van de therapie:

De Therapie is bij aanwezigheid van een contra-indicatie alsook in de volgende situaties te stoppen:

- Icterus of verslechtering van de leverfunctie
- significante verhoging van de Bloeddruk
- Inbrengen migraineachtige Hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -kanker

Bij vrouwen met intacte Uterus is de Risico voor Endometriumhyperplasie en -carcinoom bij langduriger Estrogeen- monotherapie verhoogt. De gerapporteerde toename van het risico voor de ontwikkeling van een endometriumcarcinoom bij gebruiksters van een estrogeen- monotherapie varieert tussen een tweevoudige tot twaalfvoudige toename, vergeleken met vrouwen zonder HRT, afhankelijk van de duur van de toepassing en de hoogte van de oestrogeendosis (zie paragraaf 4.8). Na beëindiging van de behandeling kan het risico voor minstens 10 jaar verhoogd blijven.

De extra cyclische toediening een progestageen voor de duur van minstens 12 dagen per maand of. per 28-dagen- cyclus of de continue gecombineerde oestrogeen-progestageen-behandeling van vrouwen met intacte Uterus compenseert het extra risico, dat van de oestrogeen- monotherapie uitgaat.

Voor ESTRAMON UNO 75 en ESTRAMON UNO 100 is niet aangetoond geworden, dat de endometriale veiligheid door toevoeging van een progestageen gegarandeerd is.

Doorbraak- en spotbloedingen kunnen tijdens de eerste maanden van de behandeling optreden. Als dergelijke bloedingen enige tijd later in het verloop van de therapie optreden of na einde van

de therapie aanhouden, moet de oorzaak vastgesteld en eventueel een biopsie van het endometrium uitgevoerd worden, om een maligne aandoening van het endometrium uit te sluiten.

Ongeremde oestrogenstimulatie kan tot een premaligne of maligne Transformatie residuele endometriosehaarden leiden. Daarom zou in overweging genomen moeten, in de gevallen een progestageen aanvullend op oestrogensubstitutietherapie toe geven, in waarin vanwege een endometriose een hysterectomie uitgevoerd werd en bij wie een residuele endometriose aanwezig is.

#### borstkanker

Het geeft bewijzen voor een verhoogd borstkankerrisico bij vrouwen die een gecombineerde HRT met oestrogeen en progestageen of een HRT alleen met oestrogeen ontvangen; dit risico is van de duur van de HRT afhankelijk.

#### Gecombineerde oestrogeen-progestageen-therapie

In het kader van de gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, de Women's Health Initiative Study (WHI-studie), en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies werd eveneens een verhoogd borstkankerrisico bij

vrouwen vastgesteld, die een combinatie van oestrogeen en Progestageen als HST innemen; dit risico treedt na ca. 3 (1-4) jaar in verschijning (zie paragraaf 4.8).

#### Oestrogeen-monotherapie

De WHI-studie toonde geen verhoogd borstkankerrisico bij gehysterectomiseerde vrouwen onder een oestrogeen- monotherapie. Observatiestudies hebben meestal een licht verhoogd risico voor een borstkankerdiagnose getoond, dat echter lager was dan de risico bij gebruiksters van oestrogeen-progestageen-combinaties (zie paragraaf 4.8).

De resultaten een grote meta-analyse hebben aangetoond, dat na einde van de behandeling de verhoogde risico in de loop van de tijd afneemt en de tijd tot terugkeer naar de leeftijdsgebonden basisrisico van de duur van de vorige toepassing van de HRT afhankelijk is. Als de HRT meer dan 5 jaar lang toegepast werd, kan de Risico over een periode van 10 jaar of langer duren.

Een HRT, in het bijzonder een gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen, leidt tot een verhoogde borstdichtheid in de mammografie, wat zich nadelig op de radiologische borstkankerdiagnostiek kan uitwerken kan.

#### Ovariumcarcinoom

Het ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan borstkanker. Epidemiologische bevindingen van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwenconcluderen die Kader een HRT oestrogeen-Monogeneesmiddel of gecombineerde oestrogeen-progestageen-geneesmiddel toepassen, dat zich binnen van 5 toepassingsjaren toont en na beëindiging de Behandeling in loop de tijd afneemt. Enkele verdere studies inclusief de WHI-studie wijzen

daarop dat, dat de overeenkomstige Risico onder de toepassing een gecombineerde HRT vergelijkbaar of enigszins lager is (zie Paragraaf 4.8).

#### Veneuze trombo-embolie

Een HRT is met een 1,3- tot 3-voudig verhoogd risico voor veneuze trombo-embolieën (VTE) geassocieerd, voor al voor diepe veneuze trombose of longembolieën. In eerste jaar een HRT is de voorkomen een VTE waarschijnlijker dan later (zie paragraaf 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogd VTE-risico. Een HRT kan dit risico verhogen en is daarom bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie paragraaf 4.3).

Tot de algemeen erkende VTE-risicofactoren behoren de toepassing van oestrogenen, een hoger leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, aanzienlijk overgewicht (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/kraambed, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Hoe bij alle postoperatieve patiënten moeten preventieve maatregelen ter voorkoming van VTE na de operatie in aanmerking genomen worden. Bij langdurige Immobilisatie na een geplande operatie wordt aanbevolen, de HRT 4 tot 6 weken voor de ingreep te stoppen. De behandeling moet pas dan weer hervat worden, wanneer de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Bij vrouwen zonder VTE in de voorgeschiedenis, maar met familieleden eerste graad, die al in jonge jaren aan VTE leden, kan een trombofilie-screening in overweging genomen worden. Vooraf zou de patiënte grondig over de beperkte betrouwbaarheid van deze procedure geadviseerd worden (het wordt slechts een deel van de defecten geïdentificeerd, die tot een trombofilie leiden). Wordt een trombofiele defect vastgesteld en zijn bovendien trombosen bij verwanten bekend of is de vastgestelde defect ernstig (bijv. antitrombine-, proteïne-S- en/of Proteïne- C-Tekort of een Combinatie van Defecten), dus is een HRT gecontra-indiceerd. Bij Patiënten onder een permanente Behandeling met Anticoagulantia moet voor de toepassing van HRT het baten-risicoverhouding zorgvuldig afgewogen worden.

Mocht zich een VTE na begin van HRT ontwikkelen, moet de geneesmiddel gestopt worden. De patiënten moeten daarop gewezen worden, dat zij onmiddellijk contact met een arts opnemen moeten, wanneer zij mogelijke symptomen van een trombo-embolie opmerken (in het bijzonder pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, Kortademigheid).

#### Coronaire Hartziekte

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies, dat een gecombineerde HRT met Oestrogeen en Progestageen of een Oestrogeen-Monotherapie Vrouwen voor een Myocardinfarct beschermt, onafhankelijk ervan, of bij hen een coronaire hartziekte aanwezig is of niet.

#### Gecombineerde Oestrogeen-Progestageen-Therapie:

Het relatieve risico op coronaire hartziekte is onder een gecombineerde HST met Oestrogeen en Progestageen gering verhoogd. Omdat het basisrisico voor een coronaire hartziekte in grote mate leeftijdsafhankelijk is, is het aantal de extra optredende gevallen, die op de HRT uit

Oestrogeen en Progestageen teruggaan, bij premenopauzale gezonde vrouwen zeer laag. Het aantal stijgt echter met toenemende leeftijd.

#### Oestrogeen-monotherapie:

In gerandomiseerde gecontroleerde studies werden geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op coronaire hartziekte bij hysterectomiepatiënten vrouwen onder een oestrogeen-monotherapie gevonden.

#### Beroerte

De gecombineerde behandeling met oestrogeen en progestageen en de oestrogeen-monotherapie zijn met een tot aan 1,5-voudig verhoogd beroerterisico verbonden. Het relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd en de tijdspanne, die sinds de menopauze verstreken is. Omdat echter de basisrisico, een beroerte te krijgen, in grote mate leeftijdsafhankelijk is, neemt het totaalrisico van een beroerte voor Vrouwen onder een HRT met toenemende Leeftijd naar (zie Paragraaf 4.8).

#### Ernstige anafylactische/anafylactoïde Reacties

Na Marktintroductie werden Gevallen van anafylactische/anafylactoïde reacties gerapporteerd, die zich op enig moment in de loop van de estradiolbehandeling ontwikkelden en een medische spoedbehandeling vereisten.

Patiënten, die na een behandeling met Estradiol een angio-oedeem ontwikkelen, moeten ESTRAMON UNO niet opnieuw ontvangen.

#### Andere ziekte toestanden

- Oestrogenen kunnen een vochtretentie veroorzaken; daarom moeten patiënten met cardiale of renale functiestoornissen zorgvuldig geobserveerd worden.
- Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens een oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie nauwlettend gecontroleerd worden, omdat in verband met een oestrogeen therapie onder dergelijke Omstandigheden van zeldzame gevallen van sterke triglyceridenstijging in plasma met de gevolg een pancreatitis gerapporteerd werd.
- Exogene oestrogenen kunnen Symptomen van erfelijke of verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.
- Oestrogenen verhogen de concentratie van thyroxinebindend globuline (TBG), waardoor het tot een stijging van de totale circulerende schildklierhormoon optreedt, wat aan de hand van de eiwitgebonden jodium (PBI), de T4- spiegel (kolom- of radioimmunoassay) of T3-spiegels (radioimmunoassay) gemeten wordt. De T3-harsopname is verlaagd, wat een TBG-stijging weerspiegelt. De vrije T4- en T3-concentraties veranderen niet .. Andere Bindingsproteïnen kunnen in Serum verhoogd zijn, zoals het corticosteroïdbindende Globuline (CBG) en het geslachtshormoonbindende Globuline (sex-hormone-binding globulin/SHBG), wat tot een toename van de circulerende Corticosteroïden of. Seksuele hormonen leidt. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (Angiotensinogeen/Reninesubstraat, Alpha-1-antitrypsine, Ceruloplasmine).

- Onder een HRT verbeteren zich de cognitieve vaardigheden niet. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op een waarschijnlijke dementie bij vrouwen die bij begin een continue gecombineerde HRT of een oestrogeen- monotherapie ouder dan 65 jaar waren.

## Hepatitis C

In klinische Studies met de combinatieregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir met of zonder Dasabuvir tegen het hepatitis C-virus (HCV), trad een verhoging van ALT met meer dan het 5-voudige van de bovenste norm (Upper Limit of Normal, ULN) significant vaker bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals bijv. KHK gebruikten. Bovendien werden bij behandeling met Glecaprevir/Pibrentasvir Verhogingen van de ALT bij gebruiksters van ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen waargenomen. Bij vrouwen die geneesmiddelen met andere oestrogenen dan ethinylestradiol gebruikten, zoals bijvoorbeeld Estradiol, was het percentage verhoogde ALT-waarden vergelijkbaar als bij degenen, die geen oestrogenen kregen; vanwege de beperkte aantal van vrouwen die deze anderen oestrogenen toepasten, is desondanks

voorzichtigheid bij de gelijktijdige toediening met het combinatieregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir met of zonder Dasabuvir en ook met het regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboden. (Zie paragraaf 4.5).

Het is bekend, dat een contactgevoeligheid bij alle topische toepassingen voorkomen kan. Hoewel het uiterst zeldzaam gebeurt, moeten vrouwen die een contactgevoeligheid voor een van de Bestanddelen van ESTRAMON UNO ontwikkelen, ervoor gewaarschuwd worden, dat een ernstige overgevoelighedsreactie ontstaan kan, als zij zich verder aan veroorzakende stof blootstellen.

De therapie met ESTRAMON UNO is niet anticonceptief.

## Toepassing bij kinderen

ESTRAMON UNO mag bij kinderen niet toegepast worden.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties

Het metabolisme van de oestrogenen (en progestagenen) kan door de gelijktijdige toepassing van stoffen versterkt worden, die geneesmiddel-metaboliserende enzymen, voor alle de cytochroom-P-450-enzymen, induceren. Tot deze stoffen behoren anti-epileptica (zoals bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiva (zoals bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz).

Ritonavir en nelfinavir hebben, wanneer ze tegelijkertijd met steroïdhormonen toegepast worden, enzyminducerende eigenschappen, hoewel ze eigenlijk als sterke enzymremmers bekend zijn.

Kruidengeneesmiddelen, die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen de metabolisme van de oestrogenen (en progestagenen) induceren.

Estradiol wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd, waarom de gelijktijdige toepassing van CYP3A4-remmers, zoals bijvoorbeeld Ketoconazol en Erythromycin, tot een verhoging van de Estradiol-blootstelling leiden kan.

#### Effect van een HRT met Oestrogenen op andere geneesmiddelen

Het heeft zich gebleken, dat bij gelijktijdige toediening oestrogeen-houdende hormonale anticonceptiva de plasmaconcentraties van Lamotrigine vanwege de inductie van de lamotrigine-glucuronidering aanzienlijk verminderen. Dit kan de controle van epileptische aanvallen beïnvloeden. Hoewel de mogelijke interactie tussen een hormoonvervangings therapie en lamotrigine niet onderzocht werd, is ervan uit te gaan, dat een vergelijkbare interactie bij vrouwen die beide geneesmiddelen samen innemen, bestaat, de tot een vermindering van de aanvalcontrole leiden kan.

#### Farmacodynamische wisselwerkingen

In klinische studies met de combinatieregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir met of zonder Dasabuvir tegen het hepatitis C-virus, trad een verhoging van ALT met meer dan het 5-voudige van bovenste Norm (Bovenste Limiet van Normaal, ULN) significant vaker bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals bijv. CHC gebruikten. Bij vrouwen die geneesmiddelen met andere oestrogenen dan ethinylestradiol gebruikten, zoals ongeveer Estradiol, was de frequentie verhoogde ALT-waarden vergelijkbaar als bij degenen, die geen oestrogenen kregen; vanwege de beperkte aantal aan vrouwen die deze andere oestrogenen toepasten, is toch voorzichtigheid bij de gelijktijdige toediening met het combinatieregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir met of zonder Dasabuvir en ook met het regime Glecaprevir/Pibrentasvir (zie paragraaf 4.4) geboden.

Bij de transdermale toepassing wordt de first-pass-effect in de lever omzeild, zodat transdermaal toegepaste oestrogenen (en progestagenen) mogelijk minder sterk dan oraal gegeven hormonen door enzyminductoren beïnvloed worden.

Klinisch kan een verhoogd oestrogeen- en gestagenmetabolisme tot een verminderde werking deze hormonen en tot veranderingen van de uterine bloeding patroon leiden.

Door een oestrogentherapie kunnen enkele laboratoriumtests beïnvloed worden, zoals bijv. glucosetolerantie- of schildklierfunctietests.

### 4.6 Vruchtbaarheid, Zwangerschap en Borstvoeding

#### Zwangerschap

ESTRAMON UNO is tijdens de Zwangerschap niet aangewezen. Als het tijdens de Behandeling met ESTRAMON UNO naar zwangerschap komt, moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden.

De meeste momenteel beschikbare epidemiologische studies, die met betrekking tot een onbedoelde oestrogenenblootstelling van de foetus relevant zijn, tonen geen teratogene of fetotoxische effecten.

#### Borstvoeding

ESTRAMON UNO is tijdens de borstvoeding niet geïndiceerd.

4.7 Effecten op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om te bedienen van machines  
ESTRAMON UNO heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid of de vermogen om bedienen van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

Een lichte erytheem op de toepassingsplaats was de meest voorkomende gerapporteerde bijwerking (16,6 %). Het erytheem werd na loslaten van de pleister van de huid op de toepassingsplaats waargenomen. Een lichte jeuk en een lichte huiduitslag rond om de toepassingsplaats werden eveneens gerapporteerd.

De bijwerkingen zijn volgens frequenties gerangschikt, de meest voorkomende eerst. Hierbij wordt de volgende conventie gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (Frequentie op basis van beschikbare Gegevens niet inschatbaar)

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen naar ernst aflopend opgesomd.

De bijwerkingen in de volgende tabel werden in klinische proeven en uit de ervaring na marktintroductie onder ESTRAMON UNO of algemeen onder een oestrogeen-therapie gerapporteerd.

Organklassen	Ze er vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/10$ 0 tot <1/10)	Soms ( $\geq 1/1.00$ 0 tot <1/100)	Zelden ( $\geq 1/10.0$ 00 tot <1/1.000)	Ze er zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend* (frequentie op basis van de beschikbare Da- ten niet af- schatbaar)
Goedaardige, kwaadaardige en onspecifieke Neuplasmata						Borstkanker
Aandoeningen van het immuunsysteem				Overgevoel g- heid	Urticaria, ana- phylactisc he Re- acties	anaphylactoïde reacties

<b>Stofwisselings- en Voedingsstoornissen</b>					verminderde co-lenhydraat-Toleranz, Verslechtering van de Porfyrie	
<b>Psychiatrische aandoeningen</b>		Depressie, Nervositeit, Affectlabiliteit	Angststoornissen	Stoornissen van de Libido		
<b>Aandoeningen van het Zenuwstelsel</b>	Hoofdpijn	Slapeloosheid, duizeligheid	Migraine, duizeligheid	Paresthesie	Chorea	

<b>Organklassen</b>	<b>Zeerv vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Zeer zeldzaam (&lt;1/10.000)</b>	<b>Niet bekend* (Frequentie op basis van de beschikbare Gegevens niet in te schatten)</b>
<b>Oogaandoeningen</b>			Visusstoornissen, droge ogen		Contactlensintolerantie	
<b>Vaatziekten</b>			Hypertensie, Palpitaties	veneuze Tromboembolie		Embolie
<b>Aandoeningen van Gastrointestinaaltrakt</b>		Misselijkheid, dyspepsie, diarree, abdominale pijn, winderigheid, volheidsgevoel	braken			

		oel, toename van de eetlust gering				
<b>Lever- en gal- aandoeningen gen</b>				Cholelithias is, veranderin g van de leverfunctie en de gal- stroom		
<b>Ziekten van de huid en van de onderhuidse bindweefsel</b>	Reacties op de toedienings plaats**, Erytheem	Acne, huiduitslag , droge huid, pruritus	Huidverkleur ing	Alopecia	Huidnecrose , hirsutisme	Angio- oedeem, contactder mati- tis, chloasma
<b>Skeletspier- en bindweefsel- en bot- aandoeningen algemeen</b>		rugpijn- zen	gewrichtspij n- zen, spier- krampen	myasthenie		pijn in de ledematen
<b>aandoeningen van geslachts- organen en de borstklier</b>	borstspanni ng, borstkanker, dysmenorro e, menstruatie klachten	borstvergro ting- ring, menorragie, afscheiding, on- regelmatige va- vaginale bloedingen, baarmoeder krampen, vaginale infecties, endometriu mhyperplasi e		baarmoederl eiomyoom, eileidercyste n, cervixpoliep en, secretie uit de borstklier		fibrocystisc he mastopathie
<b>algemene aandoeningen en klachten op de toepassingsplaat s</b>		pijn, asthenie, perifeer oedeem, ge- wichtsscho mmelingen		allergische reacties, eetlustlo- sigheid	neusbloedin gen	
<b>onderzoeken</b>			verhoogde			abnormale

			Transaminasen			leverfunctietests
--	--	--	---------------	--	--	-------------------

\* Na marktintroductie gerapporteerd

\*\* reacties op de toedieningsplaats inclusief lokale bloedingen, bloeduitstorting, branderigheid, huidklachten, droge huid, eczeem, oedeem, huidroodheid, ontsteking, huidirritatie, pijn, papels, Gevoelighedsstoornis, Jeuk, Huiduitslag, Huidverkleuring, Huidpigmentatie, Zwelling, Urticaria en Blaasjes.

#### Borstkanker

Bij vrouwen die een gecombineerde Oestrogeen-Progestageen-Therapie over meer dan 5 jaar uitgevoerd hadden, was het risico voor een borstkankerdiagnose tot aan 2 keer verhoogd.

Bij gebruiksters van oestrogeen-monotherapie is de verhoging van het risico kleiner dan bij gebruiksters van oestrogeen-progestageen-combinatiepreparaten.

De hoogte van het risico is afhankelijk van de toepassingsduur (zie paragraaf 4.4).

Er worden schattingen van het absolute risico gebaseerd op de Resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de tot nu toe grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies weergegeven.

Tot nu toe grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies

Geschat extra borstkankerrisico na 5-jarige toepassing bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Leeftijd bij begin van de HRT (Jaren)	Incidentie per 1.000 niet-gebruiksters van een HRT over 5 jaar (50-54 jaar)*	Relatief Risico	Extra Gevallen bij 1.000 HRT-gebruiksters na 5 Jaar- en
<b>Oestrogeen-monotherapie</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Oestrogeen-progestageen combinatietherapie</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* betrokken op de basislijn-incidentiecijfers in Engeland in het jaar 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Opmerking: Omdat zich de achtergrondincidentie van borstkanker van EU-land tot EU-land verschilt, verandert zich ook de aantal van de extra borstkankergevallen proportioneel.

Geschat aanvullend borstkankerrisico na 10-jarige toepassing bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Leeftijd bij aanvang van de HRT (jaren)	Incidentie per 1.000 Niet-gebruiksters van een HRT over een periode van 10 jaar (50-59 jaar)*	Relatief risico	Aanvullende gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters na 10 jaar
---	---	-----------------	--

<b>Oestrogeen-monotherapie</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Oestrogeen-progestageen combinatietherapie</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*gerelateerd aan de basisincidentiecijfers in Engeland in het jaar 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opmerking: Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker van EU-land tot EU-land verschilt onderscheidtverandert de zich ook de aantal van de extra borstkankergevallen proportioneel.

WHI-studies in de VS – extra borstkankerrisico na 5 jaar HRT

<b>Leef tijds groep (jaren)</b>	<b>Incidentie bij 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een tijd-periode van 5 jaar</b>	<b>Relatief risico (95 % BI)</b>	<b>Extra gevallen bij 1.000 HRT-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95 % BI)</b>
<b>Oestrogeen-monotherapie (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Oestrogeen en progestageen (CEE+MPA)#</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\* Bij Beperking van de Evaluatie op vrouwen die voor de studie geen HRT toegepast hadden, leek het risico tijdens de eerste 5 behandelingsjaren niet verhoogd: Na 5 jaar was het risico hoger dan bij onbehandelde vrouwen.

\* WHI-studie bij vrouwen zonder uterus, die geen verhoogd borstkankerrisico toonde

#### Endometriumcarcinoom

##### Postmenopauzale Vrouwen met intacte Uterus

Ongeveer 5 van 1.000 vrouwen met intacte Uterus, die geen HRT gebruiken, ontwikkelen een Endometriumcarcinoom. Bij vrouwen met intacte Uterus wordt de toepassing van een oestrogeen-monotherapie niet aanbevolen, omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie paragraaf 4.4).

In afhankelijkheid van de duur van de oestrogeen-monotherapie en de oestrogeendosering lag het verhoogde risico op een endometriumcarcinoom in epidemiologische studies bij 5 tot 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1.000 vrouwen in leeftijd tussen 50 en 65 jaar.

Door toevoeging van een progestageen aan oestrogeen-monotherapie voor minstens 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico vermeden worden. In de Million Women Study was na 5-jarige toepassing van een gecombineerde HRT (sequentieel of continu) het risico op een endometriumcarcinoom niet verhoogd (RR 1,0 [95 % BI 0,8-1,2]).

#### Ovariumcarcinoom

Toepassing van oestrogeen-Monopreparaten of van oestrogeen-Progestageen-Combinatiepreparaten voor HST is met een licht verhoogd risico geassocieerd, dat een ovariumcarcinoom gediagnosticeerd wordt (zie paragraaf 4.4).

Uit een meta-analyse van 52 epidemiologische studies blijkt een verhoogd ovariumcarcinoomrisico voor Vrouwen naar voren, die momenteel HRT gebruiken, in vergelijking met vrouwen die HRT nooit gebruikt hebben (RR 1,43, 95 % BI 1,31-1,56). Bij vrouwen in de leeftijd tussen 50 en 54 jaar, die een HRT 5 jaar lang toepassen, treedt een extra geval per 2.000 gebruiksters op. Bij vrouwen in de leeftijd tussen 50 en 54 jaar, die geen HRT toepassen, worden over een 5-jarige periode ongeveer 2 gevallen van ovariumcarcinoom per 2.000 vrouwen gediagnosticeerd.

#### Veneuze trombo-embolieën

Het risico op het optreden van een veneuze Trombo-embolie (VTE), bijv. een trombose van de diepe been- of bekkenvenen of een longembolie, is bij een HRT met 1,3- tot 3-voudig verhoogd. Het voorkomen van een dergelijk voorval is tijdens het eerste behandeljaar waarschijnlijker dan in de volgende jaren van de behandeling (zie paragraaf 4.4). De betreffende Resultaten van de WHI-studies zijn in het volgende.

.WHI- studies extra extra risico voor VTE na

5 jaar HRT Leeftijdsgroep	(jaren) Placebo-arm over een periode van 5 jaren	Relatief Risico (95% BI)	Extra gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters na 5 jaar
<b>Orale oestrogeen-monotherapie*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Gecombineerde orale Oestrogeen-progestageen-therapie</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Studie bij vrouwen zonder Uterus

#### Coronaire Hartziekte

Bij Gebruiksters een gecombineerde Oestrogeen-Progestageen-HRT op leeftijd van boven 60 jaar is het Risico voor de Ontwikkeling een coronaire hartziekte licht verhoogd (zie paragraaf 4.4).

#### beroerte

De toepassing een oestrogeen-monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen-Therapie is verbonden met een tot aan 1,5-voudig verhoogd risico voor een ischemische beroerte. Het risico voor een hemorragische Beroerte is onder een HRT niet verhoogd.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van leeftijd of van de toepassingsduur. Omdat het basisrisico echter sterk van Leeftijd afhangt, verhoogt zich het totaalrisico bij vrouwen onder een HRT met toenemende leeftijd (zie paragraaf 4.4).

Gecombineerde WHI-Studies – extra risico voor ischemische beroerte\* na 5 jaar HRT

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar	Relatief risico (95 % KI)	Aanvullende Gevallen per 1.000 HRT-gebruiksters over 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Er werd niet tussen ischemische en hemorragische beroerte onderscheiden.

Sojaolie (Ph.Eur.) kan allergische reacties veroorzaken.

In verband met een Estrogeen-/Gestageen-behandeling werden verdere ongewenste bijwerkingen gerapporteerd

- ziekten van galblaas
- huid- en onderhuidaandoeningen: Chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- waarschijnlijke dementie bij vrouwen in leeftijd van boven 65 jaar (zie paragraaf 4.4)
- Icterus
- Borstadenoom

Melding van vermoeden van bijwerkingen

De melding van vermoeden van bijwerkingen na de toelating is van groot belang. Zij maakt mogelijk een continue bewaking van de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel.

Zorgverleners van gezondheidsberoepen zijn verzocht, elke vermoedelijke bijwerking aan het

Federale Instituut voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen Afdeling Farmacovigilantie  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

te melden.

#### 4.9 Overdosering

Een acute overdosering is vanwege de toedieningswijze onwaarschijnlijk. De meest voorkomende symptomen van een overdosering bij de klinische toepassing zijn borstspanning en/of Vaginale bloeding. Als dergelijke symptomen optreden, moet een dosisverlaging in overweging genomen worden. Door verwijdering van de Pleisters kunnen de overdoseringseffecten snel verholpen worden.

## 5. FARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische Eigenschappen

Farmacotherapeutische Groep: Oestrogenen

ATC-code: G03C A03

De werkzame stof, synthetisch 17- $\beta$ -Estradiol, is chemisch en biologisch met het lichaamseigen humane estradiol identiek, vervangt het verlies van oestrogeenproductie bij menopauzale Vrouwen en vermindert de daarmee geassocieerde klachten.

Oestrogenen voorkomen het verlies van botmassa na de menopauze of na een ovariectomie voorkomen.

Gegevens over de klinische studies

Verlichting van de door de oestrogeentekort veroorzaakte symptomen en Beïnvloeding van de bloedingen Een verlichting van de Overgangsklachten werd in de eerste weken van de behandeling bereikt.

Osteoporosepreventie

Oestrogeentekort in de menopauze gaat met een verhoogde botomzet en een verlies een botmassa gepaard.

De werking van oestrogenen op de botdichtheid is dosisafhankelijk. De bescherming is blijikbaar zo lang werkzaam, als de Behandeling voortgezet wordt. Na Beëindiging van de HRT is het verlies van botmassa met de onbehandelde vrouwen vergelijkbaar.

Uit de WHI-studie en meta-analyses van andere studies blijkt uit, dat de huidige toepassing van een HRT, alleen of in combinatie met een progestageen, bij voornamelijk gezonde vrouwen het risico op heup-, wervel- of andere osteoporotische fracturen vermindert. Een HRT zou kunnen ook fracturen bij vrouwen met lage botdichtheid en/of aangetoonde osteoporose voorkomen, hiervoor zijn echter slechts beperkte inzichten beschikbaar.

## 5.2 Farmacokinetische Eigenschappen

### Resorptie

Door de transdermale toepassing van Estradiol worden met lagere totale doseringen dan bij de orale toepassing therapeutische Plasmaspiegels bereikt, waarbij bij de transdermale toepassing ook de plasmaspiegels van estron en estron-conjugaten lager liggen.

### Biobeschikbaarheid

#### ESTRAMON UNO 50/- UNO 100

Bij de continue toepassing van ESTRAMON UNO 50 of - UNO 100 werd een gemiddelde plasmaconcentratie ( $C_{av}$ ) van ca. 31,43 pg/ml of 70,97 pg/ml bereikt. De maximale Plasmaspiegels ( $C_{max}$ ) lag in het bereik van 56,1 pg/ml resp. 116,5 pg/ml. Na verwijdering van de pleister keert de Estradiol-plasmaspiegel binnen van 12–24 u weer naar de beginwaarden terug.

#### ESTRAMON UNO 75

Bij de continue toepassing van ESTRAMON UNO 75 werd een gemiddelde plasmaconcentratie ( $C_{av}$ ) van ca. 55,7 pg/ml bereikt, die aan het einde van een doseringsinterval van zeven dagen nog 32,3 pg/ml bedragen heeft. Na verwijdering van de pleister keert de estradiol-plasmaspiegel binnen van 12-24 uur opnieuw naar de beginwaarden terug.

### Verdeling

Estradiol wordt aan meer dan 50 % gebonden aan plasma-eiwitten zoals het geslachtshormoonbindende globuline en albumine gebonden. Nur 2 % zijn vrij en biologisch actief.

### Biotransformatie

Transdermaal toegepast Estradiol wordt via dezelfde manier gemetaboliseerd als de endogene hormoon. estradiol wordt hoofdzakelijk in de lever tot estron gemetaboliseerd, en vervolgens tot estriol, epi-estriol en catechol-oestrogenen, die vervolgens tot sulfaten en glucuroniden geconjugeerd worden. De cytochrom-P-450-isovormen CYP1A2 en CYP3A4 katalyseren de hydroxylatie van estradiol vormend estriol. Estriol wordt in de mens door UGT1A1 en UGT2B7 geglucuronideerd. De estradiolmetabolieten worden ook via de enterohepatische circulatie gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De sulfaten en glucuronide-esters worden samen met een klein deel van Estradiol en verschillende andere metabolieten in urine uitgescheiden. Alleen een kleine hoeveelheid wordt met de feces uitgescheiden. Omdat Estradiol een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer 1 uur), verdwijnen binnen van 24 uur na verwijdering van de pleister de serumconcentraties van estradiol en Estron opnieuw naar de uitgangswaarden terug.

### 5.3 Preklinische gegevens over veiligheid

Het toxiciteitsprofiel van Estradiol is goed bekend.

De continue toepassing van natuurlijke en synthetische oestrogenen over een lange periode verhoogt bij bepaalde diersoorten de frequentie van tumoren in Borst, uterus, Cervix, vagina, Testikels en Lever evenals de Frequentie van Tumoren van het Lymfestelsel en de Hypofyse.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van de overige bestanddelen

- Matrix: Poly[(2-ethylhexyl)acrylaat-co-methylacrylaat-co-acrylzuur-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylaat] (62,2:32,0:5,7:0,03), RRR-alpha-tocoferol-bereiding (USP) (bevat sojaolie [Ph.Eur.])
- dragerfolie: polyethyleentereftalaat
- beschermfolie: polyethyleentereftalaat, gesiliconiseerd

### 6.2 Incompatibiliteiten

Niet van toepassing.

### 6.3 Duur van de Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Bijzondere Voorzorgsmaatregelen voor de Bewaring

Niet boven 30 °C bewaren.

### 6.5 Aard en Inhoud van de Verpakking

Elk ESTRAMON UNO-pleister is individueel in een aluminiumzakje verpakt.

Verpakkingen met 4, 12 en 16 transdermale pleisters

Het kan mogelijk niet alle verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

### 6.6 Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering en overige aanwijzingen voor hantering

verwijdering

Na het gebruik is de ESTRAMON UNO-pleister op te vouwen (kleefzijde naar binnen!) en met het huishoudelijk afval te verwijderen.

Niet gebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal is overeenkomstig de nationale vereisten te verwijderen.

#### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNINGEN

Hexal AG Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefoon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-mail: [medwiss@hexal.com](mailto:medwiss@hexal.com)

#### 8. TOELATINGSNUMMERS

ESTRAMON UNO 50  
36415.00.00

ESTRAMON UNO 75  
40778.00.00

ESTRAMON UNO 100  
36415.01.00

#### 9. DATUM VAN VERLENING VAN DE TOELATINGEN/VERLENGING VAN DE TOELATINGEN ESTRAMON UNO 50/- 100

Datum van Verlening van de Toelatingen:

9. juni 1997

Datum van laatste Verlenging van de Toelatingen:

9. Juni 2002

ESTRAMON UNO 75

Datum van Verlening van de Toelating:

18. Januari 2002

Datum van laatste Verlenging van de Toelating:

1 april 2008

#### 10. STATUS VAN DE INFORMATIE

september 2023

#### 11. VERKOOPBEGRENSING

Voorschriftplichtig