

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vivelle dot 25 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur
Vivelle dot 37,5 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur
Vivelle dot 50 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur
Vivelle dot 75 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur
Vivelle dot 100 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur

2. INNIHALDSLÝSING

2,5 cm² forðaplástur inniheldur 0,39 mg af estradíóli (sem hemihýdrat) með losunarhraðann 25 míkrogrömm estradíól á 24 klst.
3,75 cm² forðaplástur inniheldur 0,585 mg af estradíóli (sem hemihýdrat) með losunarhraðann 37,5 míkrogrömm estradíól á 24 klst.
5 cm² forðaplástur inniheldur 0,78 mg af estradíóli (sem hemihýdrat) með losunarhraðann 50 míkrogrömm estradíól á 24 klst.
7,5 cm² forðaplástur inniheldur 1,17 mg af estradíóli (sem hemihýdrat) með losunarhraðann 75 míkrogrömm estradíól á 24 klst.
10 cm² forðaplástur inniheldur 1,56 mg af estradíóli (sem hemihýdrat) með losunarhraðann 100 míkrogrömm estradíól á 24 klst.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur.

Rétthyrndur plástur með ávölum hornum, samsettur úr þrýstingsnæmu límlagi sem inniheldur estradíól með hálfgegensærru fjölliðuhimnu á annarri hliðinni og hlífðarlagi á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kvenhormónauppbót (HRT) við einkennum estrógenskorts hjá konum eftir tíðahvörf.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf, sem eru í mikilli hættu hvað varðar beinbrot síðar á lífsleiðinni og þola ekki önnur lyf sem eru viðurkennd til fyrirbyggjandi notkunar gegn beinþynningu eða ef þær mega ekki nota þau lyf (á aðeins við um Vivelle dot 50, 75 og 100 míkrogr/24 klst.).

Reynsla af meðferð hjá konum eldri en 65 ára er takmörkuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Setja skal plásturinn á húð tvisvar sinnum í viku, þ.e. á þriggja til fjögurra daga fresti.

Einkenni estrógenskorts:

Vivelle dot er fáanlegt í fimm styrkleikum: 25, 37,5, 50, 75 og 100 míkrog/24 klst. Í upphafi meðferðar við einkennum tíðahvarfa og við framhaldsmeðferð á að nota minnsta virkan skammt og meðferðin á að vara í svo skamman tíma sem unnt er (sjá einnig kafla 4.4). Síðan má laga skammtinn að þörfum hvers sjúklings fyrir sig eftir klínískri svörun. Ef svörun er ófullnægjandi, þ.e. ekki hefur dregið nægilega úr einkennum að þremur mánuðum liðnum, má stækka skammtinn. Ef einkenni ofskömmtnar koma fram (t.d. eymsli í brjóstum), verður að minnka skammtinn.

Fyrirbyggjandi gegn beinþynningu eftir tíðahvörf:

Vivelle dot er fáanlegt í þremur styrkleikum: 50, 75 og 100 míkrog/24 klst. Hefja skal meðferð með Vivelle dot 50 míkrog/24 klst. forðaplástri. Breyta má skömmtum með því að nota Vivelle dot forðaplástra 50, 75 og 100 míkrog/24 klst.

Almennar leiðbeiningar

Vivelle dot er notað sem samfelld meðferð (skipt er um plástur tvisvar sinnum í viku).

Hjá konum sem ekki hafa undirgengist legnám skal samhliða meðferð með Vivelle dot nota prógestagen sem viðurkennt er til notkunar með estrógeni í samfelldri, kaflaskiptri meðferð. Estrógenið er gefið samfellt. Prógestagen er notað í að minnsta kosti 12 til 14 daga köflum í hverri 28 daga lotu.

Ekki er mælt með samhliðanotkun prógestagens handa konum sem hafa undirgengist legnám nema áður hafi greinst legslímuvilla.

Hjá konum sem ekki nota kvenhormónauppbót og hjá konum sem eru að skipta úr notkun samfelldrar, samsettrar kvenhormónauppbótar, má hefja meðferð á þeim degi sem hentar. Hjá konum sem eru að skipta úr kaflaskiptri (sequential) kvenhormónauppbót skal hefja meðferð næsta dag eftir að fyrri meðferð lýkur.

Aðferð við lyfjagjöf

Setja á límhlið Vivelle dot á hreint, þurr svæði á kvið. **Ekki má líma Vivelle dot á brjóstin.**

Skipta á um Vivelle dot forðaplástur tvisvar sinnum í viku. Skipta þarf um plástursstað þannig að a.m.k. 1 vika líði milli þess sem plástur er settur á sama stað. Svæðið sem valið er má ekki vera fitugt, skaddað eða roðakennt. Forðast skal að setja forðaplásturinn við mittislínu því þröng föt geta losað plásturinn. Setja á forðaplásturinn á húð strax eftir að pokinn hefur verið opnaður og hlífðarhimnan tekin af. Þrýsta á þéttingsfast á forðaplásturinn með lófanum í um 10 sekúndur til að tryggja að hann límist vel, einkum á jöðrunum.

Ef forðaplásturinn dettur af má festa hann aftur á húðina. Ef nauðsyn krefur má nota nýjan forðaplástur. Hvor leiðin sem valin er skal ávallt halda upprunalegri meðferðaráætlun. Ekki þarf að taka plásturinn af þegar farið er í bað.

Ef gleymist að setja plástur á skal það gert svo fljótt sem eftir því er munað. Næsta plástur þar á eftir skal setja á húð í samræmi við upphaflegu meðferðaráætlunina. Meðferðarhléið getur aukið líkur á óreglulegum blæðingum og blettablæðingum.

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, saga um brjóstakrabbamein eða grunur um brjóstakrabbamein.
- Þekkt illkynja estrógenháð æxli eða grunur um illkynja estrógenháð æxli (t.d. legslímukrabbamein).
- Blæðing frá leggöngum sem ekki hefur verið sjúkdómsgreind.
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu.
- Segarek í bláæðum eða saga um segarek í bláæðum (segamyndun í djúpum bláæðum (deep vein thrombosis), lungnasegarek).
- Þekktir storkusjúkdómar (t.d. skortur á próteini C, próteini S, eða andtrombín, sjá kafla 4.4).

- Virkt eða nýlegt segarek í slagæð (t.d. hjartaöng, hjartadrep).
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm þegar lifrarpróf eru ekki orðin eðlileg.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Porfýrínvilla (porphyria).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hvað varðar meðferð við einkennum sem tengjast tíðahvörfum skal einungis hefja kvenhormónauppbót við einkennum sem hafa óæskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal að minnsta kosti einu sinni á ári leggja nákvæmt mat á ávinning og áhættu og kvenhormónauppbót skal ekki halda áfram lengur en þann tíma sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Vivelle dot 25 míkróg/24 klst. og 37,5 míkróg/24 klst. er ekki ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar við beinþynningu.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhættu í tengslum við kvenhormónauppbót við snemmbúnum tíðahvörfum. Jafnvægið milli áhættu og ávinnings er yngri konum jafnvel í hag samanborið við eldri konur þar sem heildaráhætta yngri kvenna er lægri.

Læknisskoðun/eftirlit

Áður en kvenhormónauppbót hefst eða er hafin að nýju skal taka ítarlega sjúkrasögu konunnar og fjölskyldusögu. Læknisskoðun (þ.m.t. grindarhol og brjóst) skal taka mið af þessu, sem og frábendingum og varnaðarorðum við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti en tíðni þess og umfang er einstaklingsbundið. Leiðbeina skal konum um hvaða breytingar í brjóstum skuli tilkynna til læknis eða hjúkrunarfræðings (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreining eins og t.d. brjóstamyndataka, eiga að vera í samræmi við gildandi, viðurkennda starfshætti við skimun og sniðnar að klínískri þörf hverrar konu.

Aðstæður sem kalla á eftirlit

Ef eitthvað af eftirtöldu er fyrir hendi, hefur komið fyrir og/eða hefur versnað við þungun eða fyrri hormónameðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum. Hafa skal í huga að þetta ástand getur komið fram að nýju eða versnað við meðferð með Vivelle dot, einkum og sér í lagi:

- sléttvöðvaexli (leiomyoma) (hnútar í legi) eða legslímuvilla (endometriosis).
- áhættuþættir segarekssjúkdóma (sjá hér á eftir).
- áhættuþættir estrógenháðra æxla t.d. 1. stigs erfðatengd hætta á brjóstakrabbameini.
- háþrýstingur.
- lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur (liver adenoma)).
- sykursýki með eða án fylgikvilla í æðum.
- gallsteinar.
- mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur.
- rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus).
- saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir).
- flogaveiki.
- astmi.
- ístaðshersli (otosclerosis).

Hvenær hætta skal meðferð tafarlaust:

Hætta skal meðferð komi frábending í ljós, sem og undir eftirfarandi kringumstæðum:

- gula eða versnandi lifrarstarfsemi.
- marktæk hækkun blóðþrýstings.
- mígrenilíkur höfuðverkur sem ekki hefur komið fram áður.
- meðganga.

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Hætta á ofvexti legslímu og legslímukrabbameini eykst hjá konum sem eru með leg, þegar estrógen eru gefin ein sér í langan tíma. Aukningin á legslímukrabbameini, sem greint hefur verið frá hjá konum sem nota estrógen ein sér, er á bilinu 2-12 föld samanborið við konur sem ekki nota estrógen,

en það er háð meðferðarlengd og skammti estrógens (sjá kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan haldist aukin í að minnsta kosti 10 ár.

Með því að bæta prógestageni við lotubundið í a.m.k. 12 daga í hverjum mánuði/28 daga lotu eða nota samfellda samsetta estrógen-prógestagen meðferð hjá konum, sem ekki hafa farið í legnám, minnkar þessi viðbótar hættu sem tengd er kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér.

Sú vörn sem prógestagen veitir hvað varðar legslímu hefur ekki verið rannsökuð fyrir Vivelles dot 75 og 100 míkrog/24 klst.

Milliblæðingar og blettablæðingar geta orðið á fyrstu mánuðum meðferðar. Ef milliblæðingar eða blettablæðingar verða, eftir að meðferð hefur varað í nokkurn tíma, eða halda áfram eftir að meðferð er hætt, skal leita orsakar, sem getur þýtt sýnatöku úr legslímu, til að útiloka illkynja legslímusjúkdóm.

Estrógenörvun, án mótvægisáðgerða, getur leitt til forstiga illkynja breytinga eða illkynja breytinga í sjúkdómshreiðraleifum legslímuvillu (residual foci of endometriosis). Því skal íhuga að nota prógestagen til viðbótar við kvenhormónauppbót með estrógeni handa konum sem hafa undirgengist legnám vegna legslímuvillu, ef vitað er að þær bera í sér leifar legslímuvillu.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Samsett meðferð með estrógeni-prógestageni

- Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen-samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. það bil 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Meðferð með estrógeni eingöngu

- Í WHI rannsókninni kom ekki fram aukning á hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem hafa undirgengist legnám sem eru á kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér. Í áhorfsrannsóknum (observational studies) hefur oftast verið greint frá lítilliga aukinni hættu á að brjóstakrabbamein greinist, sem er minni en hættan hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni og prógestageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórra safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Kvenhormónauppbót, einkum samsett meðferð með estrógeni og prógestageni, eykur þéttleika sem fram kemur á brjóstamyndum, sem haft getur áhrif á myndgreiningu brjóstakrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem fá kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt.

Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin (Women's Health initiative Study), gefa til kynna að notkun samsettrar kvenhormónauppbótar geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8).

Segarek í bláæðum

- Kvenhormónauppbót tengist 1,3 til 3 falt aukinni hættu á segareki í bláæðum, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum (deep vein thrombosis) eða lungnasegareki. Líklegra er að þetta gerist á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).
- Almennir viðurkenndir áhættuþættir segareks í bláæðum eru notkun estrógena, hækkandi aldur, umfangsmikil skurðaðgerð, langvarandi hreyfingarleysi, offita (líkamsþyngdarstuðull > 30 kg/m²), þungun/tími eftir barnsburð, rauðir úlfar og krabbamein.
- Ekki er samdóma álit um hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á segarek í bláæðum.
- Sjúklingar með þekkta segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á að fá segarek í bláæðum og kvenhormónauppbót getur aukið þessa hættu enn frekar. Þessir sjúklingar mega því ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).
- Hjá konum sem eru þegar á langtímameðferð með segavarnarlyfjum. þarf að meta ávinning af kvenhormónauppbót á móti áhættu.
- Íhuga skal fyrirbyggjandi ráðstafanir fyrir skurðaðgerð til að koma í veg fyrir segarek í bláæðum, líkt og gert er fyrir allar skurðaðgerðir. Ef langvarandi hreyfingarleysi verður eftir skurðaðgerð, sem ákveðin hefur verið, er ráðlagt að gera tímabundið hlé á kvenhormónauppbót 4-6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur aftur fulla fótavist.
- Þjóða má konum sem eru ekki með sögu um segarek í bláæðum, en eiga náinn ættingja með sögu um segarek á unga aldri, skimun eftir ítarlega ráðgjöf varðandi takmörkun hennar (eingöngu hluti storkugalla koma fram í skimun). Ekki má nota kvenhormónauppbót ef segahneigð með segamyndun eða alvarleg segahneigð hefur greinst hjá nánnum ættingjum (t.d. andtrombín, prótein S, eða prótein C skortur eða fleiri en einn galli).
- Komi fram segarek í bláæðum, eftir að meðferð hefst, skal hætta notkun lyfsins. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækni verði þeir varir við hugsanleg einkenni segareks (t.d. sársaukafullan þrota á fæti, skyndilegan verk fyrir brjósti, mæði).

Kransæðasjúkdómar

- Í slembuðum samanburðarrannsóknum hafa ekki komið fram vísbendingar um vörn gegn hjartadrepum hjá konum, með eða án kransæðasjúkdóma, sem hafa fengið samsetta estrógen-prógestagen kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér.

Samsett estrógen-prógestagenmeðferð

Hlutfallsleg hættu á kransæðasjúkdómum eykst lítillega meðan á samsettri estrógen-prógestagen kvenhormónauppbót stendur. Þar sem algild (absolute) grunnhætta á kransæðasjúkdómum er mjög háð aldri er fjöldi viðbótartilfella kransæðasjúkdóma vegna estrógen-prógestagennotkunar mjög lítill hjá heilbrigðum konum sem komnar eru nálægt tíðahvörfum, en hann eykst með aldrinum.

Meðferð með estrógeni einu sér

Niðurstöður úr slembuðum samanburðarrannsóknum sýna ekki aukna hættu á kransæðasjúkdómum hjá konum sem gengist hafa undir legnáam sem eru á kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

- Samsett estrógen-prógestagenmeðferð og meðferð með estrógeni einu sér tengist allt að 1,5 falt aukinni hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með aldri eða þeim tíma sem liðinn er frá tíðahvörfum. Hinsvegar er grunnhættan á heilaslagi verulega háð aldri. Heildaráhætta m.t.t. heilaslags, hjá konum sem fá kvenhormónauppbót, eykst því með aldrinum (sjá kafla 4.8).

Alvarleg bráðafnæmis-/bráðafnæmislík viðbrögð

- Greint hefur verið frá bráðafnæmis-/bráðafnæmislíkum viðbrögðum, sem komu fram hvenær sem var meðan á estradíólmeðferðinni stóð og þörfnuðust bráðalæknismeðferðar, eftir markaðssetningu lyfsins.

Ofnæmisbjúgur

- Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisbjúgur kemur fram eða versnar.
- Sjúklingar sem fá ofnæmisbjúg eftir meðferð með estradíóli eiga ekki að fá aftur meðferð með Vivelles dot.

Aðrir sjúkdómar

- Estrógen geta valdið vökvasöfnun og skal því fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.
- Fylgjast skal náið með konum sem eru fyrir með arfgenga hækkun þríglýseríða, meðan á kvenhormónauppbót með estrógeni eða hormónum stendur, vegna þess að í tengslum við estrógenmeðferð hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla aukningu þríglýseríða í plasma, sem leitt hefur til brisbólgu.
- Estrógen auka TBG (thyroid binding globulin) sem leiðir til aukins magns heildarskjaldkirtilshormóns í blóðrásinni, mælt sem PBI (protein-bound iodine), T4 þéttni (mælt á súlu eða með RIA [radioimmunoassay]) eða T3 þéttni (mælt með RIA). T3 resínupptaka minnkar, sem endurspeglar aukið TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Vera má að þéttni annarra bindipróteina í sermi sé aukin, þ.e. CBG (corticoid binding globulin) og SHBG (sex-hormone-binding globulin) sem leiðir til aukinnar þéttni barkstera og kynhormónastera í blóðrásinni, talið í sömu röð. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Vera má að þéttni annarra plasmapróteina sé aukin (angiotensinogen/renin hvarfefni, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Kvenhormónauppbót bætir ekki vitræna starfsemi. Vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda, samsetta estrógen-prógestagen kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér eftir 65 ára aldur.
- Þekkt er að við notkun allra útvortis lyfja getur snertiofnæmi komið fram. Enda þótt þetta sé afar sjaldgæft skal vara þær konur, sem fá snertiofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni plástursins, við því að alvarlegt ofnæmi geti komið fram við áframhaldandi snertingu við ofnæmisvaldinn.

ALAT-hækkunarir

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins við lifrabólgu C, voru ALAT-hækkunarir sem voru meira en 5 föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkunarir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevir/pibrentasvir eða sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir.

Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól og ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hins vegar, þar sem takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins, glecaprevir/pibrentasvir eða sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vera má að umbrot estrógena (og prógestagena) aukist við samhliðanotkun efna sem vitað er að virkja ensím sem umbrjóta lyf, einkum cytochrom P450 ensím, t.d. flogaveikilyf (t.d. fenobarbital, fenytoin, carbamazepin) og sýklalyf (t.d. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Enda þótt vitað sé að ritonavir og nelfinavir séu öflugir hemlar, hafa þau á hinn bóginn virkjandi eiginleika við samhliðanotkun með sterahormónum. Náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*) geta virkjað umbrot estrógena (og prógestagena).

Estradíól umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4, því getur samhliðanotkun CYP3A4 hemla svo sem ketoconazols og erythromycins leitt til aukinnar útsetningar fyrir estradíóli.

Við lyfjagjöf um húð er komist hjá áhrifum við fyrstu umferð um lifur og því kann að vera að estrógen (og prógestagen) sem gefin eru um húð verði fyrir minni áhrifum af völdum ensímvirkja en hormón sem gefin eru með inntöku.

Klínískt séð geta aukin umbrot estrógena og prógestagena leitt til minni verkunar og breytinga á blæðingum frá legi.

Estrógenmeðferð getur haft áhrif á sumar rannsóknaniðurstöður, t.d. sykurþolspróf og rannsóknir á skjaldkirtilsstarfsemi.

Lyfhrifamilliverkanir

Veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur (DAA) og lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins við lifrabólgu C, voru ALAT-hækkunar sem voru meira en 5 föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALAT-hækkunar fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevir/pibrentasvir eða sofoobuvir/velpatasvir/voxilaprevir, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir.

Veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur (DAA) og lyf sem innihalda estrógen, önnur en etínýlestradíól, svo sem estradíól

Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól ásamt meðferð með ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins, voru með svipaða tíðni ALAT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hins vegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir með eða án ribavirins, glecaprevir/pibrentasvir eða sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (sjá kafla 4.4).

Áhrif kvenhormónauppþótar með estrógenum á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen draga marktækt úr plasmáþétti lamótrigíns við samhliða gjöf vegna virkjunar á glúkúroníðtengingu lamótrigíns. Þetta getur dregið úr krampastjórnun. Þó hugsanlegar milliverkanir milli hormónauppþótar meðferðar og lamótrigíns hafi ekki verið rannsakaðar er búist við að svipaðar milliverkanir séu til staðar, sem kann að leiða til minnkaðrar krampastjórnunar hjá konum sem taka bæði lyfin saman.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Vivelle dot er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Verði kona þunguð þann tíma sem hún er á meðferð með Vivelle dot, skal tafarlaust hætta meðferðinni.

Niðurstöður flestra faraldsfræðilegra rannsókna hingað til, sem skipta máli varðandi áhrif ótilætlaðrar útsetningar fósturs fyrir estrógenum benda til þess að ekki sé um að ræða fósturskemmdir eða eitruverkanir á fóstur.

Brjóstgjöf

Vivelle dot er ekki ætlað til notkunar handa konum sem hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vivelle dot hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Væg roðarþot á plástursstað var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um (16,6%). Roðarþotin sáust á plástursstað eftir plásturinn var tekinn af. Einnig var greint frá vægum kláða og útbrotum umhverfis plástursstað.

Aukaverkanir (tafla 1) eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Greint hefur verið frá eftirtöldum, lyfjatengdum aukaverkunum í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins, í tengslum við annað hvort Vivelle dot eða almennt í tengslum við estrógenmeðferð:

Tafla 1

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Tíðni ekki þekkt*:	Brjóstakrabbamein.
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmi.
Koma örsjaldan fyrir:	Ofsakláði, bráðafnæmisviðbrögð.
Tíðni ekki þekkt*:	Viðbrögð sem líkjast bráðafnæmi.
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir:	Skert sykurþol.
Geðræn vandamál	
Algengar:	Þunglyndi, taugaveiklun, geðsveiflur.
Mjög sjaldgæfar:	Breytt kynhvöt.
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur.
Algengar:	Svefnleysi.
Sjaldgæfar:	Mígreni, sundl.
Mjög sjaldgæfar:	Náladofi.
Koma örsjaldan fyrir:	Rykkjabrettur.
Augu	
Koma örsjaldan fyrir:	Óþol fyrir augnlinsum.
Æðar	
Sjaldgæfar:	Háþrýstingur.
Mjög sjaldgæfar:	Segarek í bláæðum.

Tíðni ekki þekkt*:	Segarek.
Meltingarfæri	
Algengar:	Ógleði, meltingartruflun, niðurgangur, kviðverkir, uppþemba.
Sjaldgæfar:	Uppköst.
Lifur og gall	
Mjög sjaldgæfar:	Gallsteinar.
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Einkenni á plástursstað**, roðapöt.
Algengar:	Þrymlabólur, útbrot, húðþurrkur, kláði.
Sjaldgæfar:	Mislitun húðar.
Mjög sjaldgæfar:	Hárlos.
Koma örsjaldan fyrir:	Drep í húð, ofhæring.
Tíðni ekki þekkt*:	Ofnæmisbjúgur, snertihúðbólga, þungunarfrenkur.
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar:	Bakverkir.
Mjög sjaldgæfar:	Vöðvaslen.
Tíðni ekki þekkt*:	Verkir í útlimum.
Æxlunarfæri og brjóst	
Mjög algengar:	Brjóstaspenna og verkur í brjóstum, tíðaþrautir, tíðablæðingaraskanir.
Algengar:	Brjóstastækkun, asatíðir, útferð úr leggöngum, óreglulegar blæðingar úr leggöngum, legkrampar, sýking í leggöngum, ofvöxtur legslímu.
Mjög sjaldgæfar:	Sléttvöðvaæxli í legi, blöðrur á eggjaleiðara, separ í leghálsi.
Tíðni ekki þekkt*:	Trefjablöðrusjúkdómur í brjóstum.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	Verkir, máttleysi, búgur á útlimum, þyngdarbreytingar.
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning transamínasa.
Tíðni ekki þekkt*:	Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi.

(*) Tilkynnt eftir markaðssetningu

(**) Einkenni á plástursstað eru meðal annars staðbundin blæðing, marblettamyndun, sviði, óþægindi, þurrkur, exem, búgur, roðapöt, bólga, erting, verkur, bólur, náladofi, kláði, útbrot, mislitun húðar, litun húðar, þroti, ofsakláði og blöðrur.

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að tvöfaldri aukningu á hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem fá samsetta estrógen-prógestagen meðferð í meira en 5 ár.
- Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.
- Áhættan er háð tímalengd meðferðar (sjá kafla 4.4).
- Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðum samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan:

Stærsta safngreiningin á framskygnum faraldsfræðilegum rannsóknum – Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-54 ára), sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
		Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrógen-prógestagen-samsetningar	
50	13,3	1,6	8,0

*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóna-uppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 einstaklingum (50-59 ára) sem aldrei hafa notað kvenhormónauppbót*	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 einstaklingum sem notuðu kvenhormónauppbót
		Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrógen-prógestagen-samsetningar	
50	26,6	1,8	20,8

*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

Bandarísku WHI-rannsóknirnar – Aukin hætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára meðferð

Aldursbil (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum sem fengu lyfleysu	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu kvenhormónauppbót (95%CI)
		CEE estrógen ein sér	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrógen-prógestagen ‡	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Þegar greiningin var takmörkuð við konur sem ekki höfðu notað kvenhormónauppbót áður en rannsóknin var gerð, sást engin aukning á fyrstu 5 árum meðferðarinnar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem ekki notuðu lyfið.

* WHI-rannsókn á konum sem eru ekki með leg, sem ekki sýndi aukna hættu á brjóstakrabbameini.

Hætta á legslímukrabbameini

Konur með leg sem komnar eru yfir tíðahvörf

Hættan á legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 af hverjum 1.000 konum sem eru með leg og eru ekki á kvenhormónauppbót.

Ekki er mælt með kvenhormónauppbót með estrógeni einu sér hjá konum sem eru enn með leg þar sem það eykur hættuna á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum greindist aukning hættu á legslímukrabbameini á bilinu 5 til 55 viðbótartilfelli fyrir hverjar 1.000 konur á aldrinum 50 til 65 ára, en það er háð tímalengd meðferðar með estrógeni einu sér og skammti estrógens.

Með því að bæta prógestageni við estrógenmeðferð í a.m.k. 12 daga í hverri lotu er mögulegt að minnka þessa áhættu. Í MWS rannsókninni jók 5 ára notkun samsettrar (kaflaskiptrar eða samfelldrar) kvenhormónauppbótar ekki hættuna á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta 1,0 (0,8-1,2)).

Krabbamein í eggjastokkum

Meðferð með estrógeni eingöngu eða samsett kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örllítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá kvenhormónauppbót í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið kvenhormónauppbót í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Kvenhormónauppbót er tengd 1,3-3 falt meiri hlutfallslegri hættu á myndun bláæðasegareks, þ.e. segamyndunar í djúpbláæðum og lungnasegareks. Líklegast er að þetta eigi sér stað á fyrsta ári kvenhormónauppbótar (sjá kafla 4.4). Niðurstöður úr WHI rannsókninni eru hér á eftir.

WHI-rannsóknirnar – Aukin hættu á bláæðasegareki eftir 5 ára meðferð

Aldursbil (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum sem fengu lyfleysu	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli hjá hverjum 1.000 konum sem fengu kvenhormónauppbót
Estrógen til inntöku ein sér*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Samsett estrógen-prógestagen til inntöku			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Rannsókn hjá konum sem eru ekki með leg.

Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hætta á kransæðasjúkdómum er lítillega aukin hjá konum eldri en 60 ára sem eru á samsettri estrógen-prógestagen kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.4).

Hætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar

- Meðferð með estrógeni einu sér og samsett estrógen+prógestagen-meðferð tengist allt að 1,5 falt aukinni hlutfallslegri hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hættan á heilaslagi vegna blæðingar eykst ekki við notkun kvenhormónauppbótar.
- Hlutfallsleg áhætta er ekki háð aldri eða lengd meðferðar, heldur er grunnáhættan verulega háð aldri. Heildaráhætta m.t.t. heilaslags, hjá konum sem fá kvenhormónauppbót, eykst með aldrinum (sjá kafla 4.4).

Samantekt á WHI rannsóknunum – Aukin hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar* eftir 5 ára meðferð

Aldursbil (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum sem fengu lyfleysu	Áhættuhlutfall og 95%CI	Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 konum á kvenhormónauppbót
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

* Ekki var gerður greinarmunur á heilaslagi vegna blóðþurrðar og heilaslagi vegna blæðingar.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við estrógen/prógestagen meðferð:

- gallblöðrusjúkdómur.
- raskanir í húð og undirhúð: Þungunarfrennur, regnboðaroðapot, rósaahnútar, æðapurpuri.
- hugsanleg vitglöp eftir 65 ára aldur (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Bráð ofskömmun er ólíkleg vegna íkomuleiðarinnar. Algengustu einkenni ofskömmunar við klíniska notkun eru eymsli í brjóstum og/eða blæðingar frá leggöngum. Ef slík einkenni koma fram skal íhuga að minnka skammta. Auðvelt er að stemma stigu við áhrifum ofskömmunar með því að taka plásturinn af.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Estrógen. ATC flokkur: G03CA03.

Virka innihaldsefnið í Vivelles dot, samtengt 17β-estradiól, er efnafræðilega og líffræðilega eins og innrænt estradiól hjá mönnum. Það bætir upp minnkandi estrógenmyndun hjá konum eftir tíðahvörf og dregur úr einkennum tíðahvarfa.

- Áhrif á einkenni estrógenskorts
 - Strax á fyrstu vikum meðferðar sló á einkenni sem tengjast tíðahvörfum.
- Fyrirbyggjandi gegn beinþynningu (á aðeins við um Vivelles dot 50, 75 og 100 míkróg/24 klst.)
 - Estrógen koma í veg fyrir beinþynningu eftir tíðahvörf eða eftir eggjastokkanám.
 - Estrógenskortur við tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkandi beinmassa. Áhrif estrógens á steinefnabéttni í beinum eru skammtaháð. Fyrirbyggjandi verkun virðist vara svo lengi sem lyfið er notað. Þegar kvenhormónauppbót er hætt minnkar beinmassi með sambærilegum hraða og hjá konum sem ekki hafa fengið meðferð.
 - Vísendingar úr WHI rannsókninni og rannsóknir sem gerðar hafa verið heildargreiningar á (meta-analysed trials) sýna að kvenhormónauppbót, ein sér eða með prógestageni, hjá konum sem eru almennt séð heilbrigðar, dregur úr hættu á mjaðmar- hryggjarlíða- og öðrum beinþynningarbrotum. Einnig má vera að kvenhormónauppbót komi í veg fyrir brot hjá konum sem eru með litla beinþéttni og/eða eru með beinþynningu, en upplýsingar hér að lútandi eru takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Með gjöf estradíóls um húð næst meðferðarþéttni í plasma með minni heildarskammti af estradíóli en þörf er á við inntöku auk þess sem plasmabéttni estrons og samtenginga estrons er lægri við gjöf um húð.

Í rannsóknum hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og fengu Vivelles dot 25, 37,5, 50 eða 100 míkróg/24 klst. plástra voru hámarksgildi (C_{max}) estradíóls í sermi að meðaltali um það bil 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml og 95-105 pg/ml, tilgreint í sömu röð. Sýnt hefur verið fram á línuleg lyfjahvörf fyrir estradíól eftir gjöf um húð.

Við jafnvægi, eftir endurtekna notkun Vivelle dot 50 míkrog/24 klst. plástra, var C_{max} 57 pg/ml og C_{min} var 28 pg/ml fyrir estradíól og fyrir estron voru þessi gildi 42 pg/ml og 31 pg/ml, tilgreint í sömu röð.

Dreifing

Estradíól er meira en 50% bundið plasmapróteinum svo sem SHBG (sex-hormone-binding globulin) og albumini. Einungis 2% eru óbundin og líffræðilega virk.

Umbrot/Efnaskipti

Estradíól sem gefið er um húð umbrotnar á sama hátt og innræna (endogenous) hormónið. Estradíól umbrotnar fyrst og fremst í lifur yfir í estron, síðan í estríól, epiestríól og catechol estrógena, sem síðan tengjast við súlföt og glúkúróníð. Ísoform cytochrom 450, CYP1A2 og CYP3A4 hvata vatnsrof estradíóls sem myndar estríól. UGT1A1 og UGT2B7 tengja glúkúróníð hóp við estríól hjá mönnum. Estradíól umbrotsefni fara um lifrar-þarmahringrásina.

Brotthvarf

Súlfat- og glúkúróníðesterar ásamt litlu magni af estradíóli og ýmsum öðrum umbrotsefnum skiljast út í þvagi. Aðeins lítill hluti skilst út í hægðum. Vegna þess að estradíól hefur stuttan helmingunartíma (um eina klst.), féll sermispéttni estradíóls og estrons að upphafsgildum innan 24 klst. eftir að plásturinn var fjarlægður.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir estradíóls eru vel þekktar. Langvarandi samfelld notkun náttúrulegra og samtengdra estrógena hjá ákveðnum dýrategundum eykur tíðni krabbameins í brjóstum, legi, leghálsi, leggöngum, eistum og lifur sem og tíðni eitilæxla og æxla í heiladingli.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Límnetjan:

- akryllím
- silikonlím
- oleylalkóhól
- tvíprópýlenglýkól
- povidon (E1201)

Bakhlíð:

- lag úr etýlen/vinylacetat samfjöllíðu og vinylidenklóríð/metýlacrýlat samfjöllíðu

Hlíðarlag:

- flúorfjöllíðuhúðuð pólýesterþynna.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum innri umbúðum og öskju.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hverjum Vivelle dot forðaplástri er pakkað í innsiglaðan, lagskiptan álpoka.

Pokarnir eru í öskjum sem innihalda 2, 8, 24 eða 26 poka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Brjóta skal notaða forðaplástra í tvennt þannig að límhliðin vísi inn á við og farga þeim á öruggan hátt og þannig að börn hvorki nái til né sjái. Farga skal öllum notuðum og ónotuðum forðaplástrum í samræmi við gildandi reglur eða skila þeim í apótekið, helst í upprunalegum umbúðum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Vivelle dot	25 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur:	IS/1/04/005/01
Vivelle dot	37,5 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur:	IS/1/01/043/01
Vivelle dot	50 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur:	IS/1/01/043/02
Vivelle dot	75 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur:	IS/1/01/043/03
Vivelle dot	100 míkrogrömm/24 klst., forðaplástur:	IS/1/01/043/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. janúar 2002.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. desember 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. september 2025