

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Estalis 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar, depotplåster

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol och 4,80 mg noretisteronacetat i ett 16 cm<sup>2</sup> plåster och frisätter 50 mikrogram estradiol och 250 mikrogram noretisteronacetat per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Halvgenomskinligt runt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är indicerat för:

- Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Behandlingen är avsedd för kvinnor med minst 12 månader sedan senaste menstruation. Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar utgör en kontinuerlig kombinerad hormonsubstitutionsbehandling för transdermal användning.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se avsnitt 4.4).

##### *Terapiinsättning*

Till kvinnor efter menopaus som inte står på någon östrogen/gestagen-terapi kan behandlingen sättas in närhelst det passar.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagenbehandling ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas.

Behandlingen med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas lämpligen på den första dagen av en bortfallsblödning eller 7 dagar efter att föregående behandlingscykel avslutats.

##### *Allmänna instruktioner*

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är en kontinuerlig behandling (oavbruten, 2 plåster per vecka appliceras).

Ett plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar lämpar sig mindre bra för kvinnor nära menopaus. Risken för genombrottsblödningar är då högre.

Kvinnan bör upplysas om att oregelbundna blödningar kan förekomma under de första månaderna av behandlingen, men upphör vanligen efter en tid då amenorré inträffat.

#### Administreringssätt

Försiktighet bör iakttas vid applicering av Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar. Det får aldrig placeras på eller i närheten av bröstet. Det ska placeras på buken på en ren, torr yta som inte är irriterad eller skavd och inte är oljig (dvs. ska inte användas med någon mjukgörande kräm, lotion eller olja).

Undvik att applicera vid midjan, då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna.

Applikationsställena ska bytas med ett minst en veckas intervall dvs. det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att kuvertet öppnats, avlägsna den ena halvan av skyddsplasten, utan att röra den självhäftande delen av depotplåstret med fingrarna. Plåstret ska direkt appliceras på huden. Avlägsna den andra halvan av skyddsplasten. Pressa fast depotplåstret ordentligt på huden med handflatan i minst 10 sekunder, särskilt noggrant runt kanterna.

Var försiktig vid bad och andra aktiviteter för att säkerställa att plåstret inte lossnar. Om depotplåstret ramlar av (efter hård fysisk aktivitet, extrem svettning eller friktion från åtsittande kläder), kan samma plåster återfästas på annan yta. Det ursprungliga schemat ska därefter följas, dvs. depotplåstret ska bytas ut på samma dag som tidigare.

När plåstret väl är på plats ska det inte utsättas för solljus under alltför långa perioder.

Skulle patienten ha glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Fortsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Skulle häftmassa bli kvar efter att depotplåstret tagits bort, bör hudytan försiktigt gnidas med en oljebaserad kräm eller lotion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska inte användas av kvinnor vid något av följande tillstånd:

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

##### **Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling**

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till avsnitt 4.3

Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

##### **Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet**

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

##### **Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen**

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

##### **Endometriehyperplasi och carcinom**

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i

jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

### **Bröstcancer**

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

### **Ovarialcancer (Äggstockscancer)**

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### **Venös tromboembolisk sjukdom**

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

- Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### **Kranskärslsjukdom**

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

#### Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

#### Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

### **Ischemisk stroke**

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

### **Hypotyroidism**

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras avseende tyreoidafunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoidhormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

### **Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner**

- Fall av anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, som utvecklats när som helst under estradiolbehandling och krävde akut medicinsk behandling, har rapporterats efter marknads godkännandet.

### Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Kontaktsensibilisering kan förekomma vid alla topikala applikationer. Även om det är mycket sällsynt kan kvinnor utveckla kontaktsensibilisering mot något av innehållsämnen i plåstret och ska varnas för att svår hypersensibilisering kan inträffa vid fortsatt exponering för det orsakande ämnet.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

### ALAT-förhöjningar

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.

Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Estradiol metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, varför samtidig administrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, erytromycin kan medföra en ökad exponering av estradiol.

Vid transdermal tillförsel undviks första passage-effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen och gestagen antas påverkas i mindre utsträckning än peroralt intagna hormoner av andra enzyminducerande substanser.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling, t.ex. glukostoleranstest och sköldkörtelfunktionstest.

#### Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Gravitet och amning**

#### Graviditet

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska behandlingen avbrytas omgående. Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteronacetat, tyder inte på några fosterskadande effekter. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och HRT-beredningar har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen och gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

#### Amning

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under amning.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor behandlade med Estalis 50 µg /250 µg/24 timmar kan förvänta sig biverkningar. Vanligast rapporterade biverkan är bröstspänningar och smärta i bröstet (31 %), reaktioner på applikationsstället (20 % vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19 %), oregelbundna blödningar (12,7 %) och huvudvärk (10 %).

#### **Tabell 1:**

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); Mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Organsystem (MedDRA SOC nivå)</i>	<i>Mycket vanliga (≥1/10)</i>	<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	<i>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</i>	<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	<i>Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från till- gängliga data)</i>
<b>Immunsystemet</b>				Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<b>Psykiska störningar</b>		Depression*, nervositet*, affektlabilitet		Libidoförändringar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk*	Yrsel*, sömnsvårigheter*	Migrän, vertigo	Parestesi		
<b>Blodkärl</b>			Hypertension, åderbräck	Venös emboli		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, flatulens*, diarré*, dyspepsi*, buksmärta	Kräkning			
<b>Lever och gallvägar</b>				Gallblåsesjukdom, kolelitiasis	Kolestatisk gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Reaktioner på applikationsstället†	Akne*, utslag, pruritus*, torr hud	Missfärgning av huden			Alopeci, kontaktdermatit
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ryggsmärta*, extremitetsmärta*		Myasteni		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Bröstmärta*, ömma bröst, dysmenorré*, menstruationsrubbnings*	Bröstförstoring*, menorrhagi*, vaginal flytning*, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometriehyperplasi	Bröstcancer	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Smärta, asteni, perifert ödem*, viktökning*				
<b>Undersökningar</b>			Transaminasökning			

(\*) Biverkningar associerade med östrogen och gestagen har funnits vara relativt mindre frekventa med den lägsta styrkan

(\*\*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(†) Reaktioner på applikationsstället innefattande lokal blödning, blåmärken, sveda, obehag, torrhet, eksem, ödem, erytem, inflammation, irritation, smärta, papler, parestesier, pruritus, utslag, missfärgning av huden, hudpigmentering, svullnad, urtikaria och vesikler.

### Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).



- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

### Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
<b>Enbart konjugerade östrogen</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>Konjugerade östrogen + medroxyprogesteronacetat‡</b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\*WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

CI = konfidensintervall

### Risken för endometrie-cancer

#### *Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder*

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8-1,2)).

### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

### Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

#### **WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning**

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
<b>Enbart östrogen (oralt)*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

CI = konfidensintervall

\*Studie på kvinnor utan livmoder

### Risk för kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärlssjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

### Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

## WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke\* över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\*Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och haemorragisk stroke

Andra biverkningar som har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
- Torra ögon
- Förändring i tårffilmens komposition.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

På grund av administreringssättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är bröstspänningar, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser av gestagener kan leda till nedstämdhet, trötthet, akne och hirsutism.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner, ATC-kod: G03FA01

Den aktiva substansen, estradiolhemihydrat, syntetiskt 17β-estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer om det ges ensamt. Tillägg av noretisteronacetat, ett gestagen, reducerar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

#### *Information från kliniska prövningar*

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.

Amenorré rapporterades hos 38 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning förekom hos 77 % av kvinnorna under de första tre månaderna och av 62 % under behandlingsmånaderna 10-12.

- Osteoporosprofylax

Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Efter två års behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade BMD i ländryggen ökat med 5,53 %±0,63 % (medelvärde±SD). 95,0 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter två år var 3,07 %±0,64 % (medelvärde±SD) i lårbenshalsen och 3,12 %±0,46 % (medelvärde±SD) i hela höften.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Transdermalt administrerat estradiol undgår den första passage-effekt som ses med oralt administrerade östrogenprodukter.

*Estradiol:* Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster ger serumnivåer av estradiol och östron/estradiolkvoter inom det område som normalt ses hos premenopausala kvinnor i tidig (estradiol >40 pg/ml) till intermediär follikelfas. Dessa karakteristiska upprätthålls under en hel användningsperiod, 84-96 timmar. Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av estradiol ( $C_{max}$ ) vid steady state på 71 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av estradiol ( $C_{avg}$ ) på 52 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av estradiol i serum (dal-koncentration) 46 pg/ml.

*Noretisteronacetat:* Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av noretisteron ( $C_{max}$ ) vid steady state på 1060 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av noretisteron ( $C_{avg}$ ) på 832 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av noretisteron i serum (dal-koncentration) 681 pg/ml.

### *Metabolism och eliminering*

*Estradiol:* Estradiol har en kort eliminationshalveringstid på ca 2-3 timmar varför serumnivåerna snabbt avklingar när plåstret avlägsnats. Efter att plåstret tagits bort återgår serumkoncentrationerna av estradiol till obehandlade postmenopausala nivåer (<20 pg/ml) inom 4 till 8 timmar.

*Noretisteron:* Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara 6-8 timmar. Efter att plåstret avlägsnats minskar serumkoncentrationen av noretisteron snabbt och är mindre än 50 pg/ml inom 48 timmar.

Minimala fluktuationer i serumkoncentrationer av estradiol och noretisteron visar att utsöndringen är konstant över hela doseringsintervallet.

Ingen ackumulering av estradiol eller noretisteron sker efter upprepade appliceringar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteron är väl kända. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig kontinuerlig tillförsel av noretisteron i vissa djurarter ökar frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos kvinnor och i lever och bröst hos män.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Häftmassa:

Silikonhäftmassa

Akrylhäftmassa

Povidon

Oljesyra

Dipropylenglykol

Plåsterfilmen består av polyesterlaminat. Skyddsfilmen är en polyesterfilm belagd med fluorpolymer.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader;

24 månader vid förvaring i kylskåp (2 °C - 8 °C) plus 6 månader vid förvaring vid högst 25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Efter utlämning till kund: Förvaras vid högst 25 °C i högst 6 månader.

Plåstren ska förvaras i originalförpackningen (förseglat foliekuvert). Plåstret ska användas omedelbart efter att kuvertet öppnats.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster är individuellt förpackade i värmeförseglade papper/polyetylen-kuvert.

Förpackning med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar innehåller 2, 8 eller 24 runda depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Använt plåster ska vikas ihop med den självhäftande sidan inåt och förvaras på ett säkert sätt så att barn inte kommer åt plåstret. Återlämna använt eller ej använt plåster till apotek, helst i originalförpackningen.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13868

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1998-03-06

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-03-06

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-06-01