

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Estradiol Besins 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 2 mg estradiol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 58,07 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blåa filmdragerade, runda, bikonvexa tabletter märkta "E2" på ena sidan. 6 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Substitutionsbehandling (Hormone Replacement Therapy, HRT) för östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, som inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

Estradiol Besins är avsett för hysterektomerade kvinnor som därmed inte behöver använda en östrogen-gestagenkombination. Hos kvinnor med intakt livmoder måste detta läkemedel kombineras med ett lämpligt gestagen.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta är ett HRT-preparat innehållande enbart östrogen.

Tabletterna intas oralt, en tablett dagligen utan uppehåll. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Om toleransen inte är tillfredsställande kan ett byte till en lägre dos estradiol vara indicerat. En daglig dos på 1-2 mg estradiol är vanligtvis tillräckligt för att förebygga benmineralförlust; högre doser används därför i allmänhet inte för att långsiktigt förebygga osteoporos.

Kvinnor med livmoder

Hos icke- hysterektomerade kvinnor med amenorré som övergår från ett sekventiellt HRT-preparat kan estradiolbehandlingen påbörjas den 5:e blödningsdagen. I detta fall måste behandlingen alltid kombineras med ett gestagen i minst 12-14 dagar varje månad/28-dagars cykel. Kvinnor som byter från ett kontinuerligt kombinationspreparat kan påbörja behandling med estradiol (tillsammans med ett gestagen) vilken dag som helst. Gestagentypen och dosen bör vara tillräcklig för att förebygga östrogenberoende endometriehyperplasi (se även avsnitt 4.4).

Kvinnor utan livmoder

Tillägg av ett gestagen rekommenderas inte för hysterektomerade kvinnor, om de inte tidigare har fått diagnosen endometrios. Hos kvinnor utan livmoder kan behandling/estradiolbehandling påbörjas vilken dag som helst.

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tabletten tas så snart som möjligt inom 12 timmar efter glömd dos. Om mer än 12 timmar har gått ska tabletten kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom, ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Eftersom det endast finns begränsade erfarenheter av behandling av prematur menopaus, orsakad av en ovarialsvikt eller en operation, så är även kunskapen kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus 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 allmänmedicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet och bäckenet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. 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 (se "Bröstcancer" nedan). Undersökningar av bröstet, inklusive lämpliga

avbildningsmetoder som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande vårdpraxis 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 noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid estradiolbehandling, särskilt:

- leiomyom (fibroid tumör) eller endometrios
- 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 om en kontraindikation upptäcks, samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

Hos kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer 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 avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna hos icke-hysterektomerade kvinnor. 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.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor, som genomgått hysterektomi på grund av endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination, eller med HRT med enbart östrogen, beroende på hur länge HRT tas.

I studien Women's Health Initiative (WHI) konstaterades ingen ökad risk för bröstcancer hos hysterektomerade kvinnor som fick HRT som enbart bestod av östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökning av risken för bröstcancer, vilken är betydligt lägre än risken hos dem som använder ett kombinerat östrogen-gestagen (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 bröstkörtelvävnaden. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer från mammografibilder.

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 minskar med tiden efter avslutad behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan långtidsanvändning av kombinerade HRT-preparat vara förknippad 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), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet/postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen av åderbräck i samband med VTE.

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 tillfälligt uppehåll av HRT 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstagradssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning, efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är allvarlig (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, bör läkemedlet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärllsjukdom

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

Randomiserade kontrollerade studier påvisade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomerade kvinnor som använde enbart HRT med östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerat 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 risken för stroke är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention, varav patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogenbehandling eller behandling med HRT, eftersom sällsynta fall av stora ökningar av triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller försämra symtom på arvet och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade cirkulerande nivåer av totalt tyreoidahormon, mätt genom proteinbunden jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrad. 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 helhetsnivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns viss evidens för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad, eller enbart HRT med östrogen, efter 65 års ålder.

ALAT-förhöjningar

Under kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) 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, eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, 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 följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

Hjälpämnen

Estradiol Besins innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Traditionellt växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener.

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

Effekt av HRT med östrogen på andra läkemedel

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering, på grund av induktion av lamotriginglukurinidering. Detta kan minska kontrollen av anfall. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonell substitutionsbehandling och lamotrigin inte har studerats förväntas en liknande interaktion föreligga, vilket kan leda till en minskad kontroll av anfall hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

Farmakodynamiska interaktioner

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) 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 eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin 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 användning med följande kombinationsbehandlingar ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin; glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Detta läkemedel är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med estradiol, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultat från de flesta epidemiologiska studier hittills, där fostret oavsiktligt utsatts för östrogener, visar inga teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estradiol är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Estradiol Besins har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska provningar

Under kliniska provningar fick färre än 10% av patienterna biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var ömhet/smärta i bröstet, magsmärta, ödem och huvudvärk. Följande biverkningar kan förekomma under behandling med Estradiol Besins.

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100; < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000; < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Psykiatriska tillstånd		Depression		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		
Ögon			Synstörning	
Blodkärl			Venös emboli	
Magtarmkanalen		Magsmärta eller illamående	Dyspepsi, kräkningar, gasbesvär eller känsla av svullnad i buken	
Lever och gallvägar			Kolelitis	
Hud och subkutan vävnad			Utslag eller urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Benkramp		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Ömhet i bröstet, förstorade bröst eller smärta i bröstet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Ödem		
Undersökningar och provtagningar		Viktökning		

Erfarenheter efter marknadsföring

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar generellt bedömts ha möjligt samband med behandling med Estradiol. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (< 1/10 000, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Av biverkningar som framkommit efter marknadsföring är speciellt välkända och lindriga biverkningar föremål för underrapportering, vilket bör beaktas vid tolkning av frekvenserna:

- Immunsystemet: allmänna överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion/chock)

- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän, stroke, yrsel, depression
- Magtarmkanalen: diarré
- Hud och subkutan vävnad: alopeci
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: oregelbunden vaginalblödning*
- Undersökningar och provtagningar: blodtrycksförhöjning.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med övrig östrogenbehandling:

- Hjärtinfarkt, kongestiv hjärtsjukdom
- Venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos i benet eller bäckenet och lungemboli
- Kolelitiasis
- Hud och subkutan vävnad: leverfläckar, erythema multiforme, knölros, vaskulär purpura, pruritus
- Vulvovaginal kandidos
- Östrogenberoende neoplasier; benigna och maligna, t.ex. endometriecancer (se avsnitt 4.4), endometriehyperplasi eller ökad storlek på leiomyom*
- Sömlöshet
- Epilepsi
- Störningar i könsdriften (icke definierade)
- Försvårad astma
- Trolig demens (se avsnitt 4.4).

*Hos icke-hysterektomerade kvinnor

Risk för bröstcancer

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 baserat 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/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (ålder 50-54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Target från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Observera: Bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer varierar på motsvarande sätt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 10-årsperiod bland kvinnor som aldrig	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 10 år
--------------------------	---	--------------	---

	använt HRT (ålder 50-59 år)*		
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Observera: Bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer varierar på motsvarande sätt.

USA WHI-studier – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogen (CEE, conjugated equine estrogen)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Östrogen-gestagen (CEE, konjugerade östrogen + MPA, medroxiprogesteronacetat)**			
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.

Risk för endometrie cancer

Postmenopausal icke-hysterektomerade kvinnor

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

Tillägg av gestagen till östrogenbehandlingen 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)).

Risk för 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 CI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50-54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50-54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 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), d.v.s. 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 placebogrupper under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom 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 associerad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk 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 ischemisk stroke* över 5 års användning

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

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan yttra sig i form av illamående och kräkningar. Behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA03.

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

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Östrogenbrist under menopaus innebär en ökad nedbrytning av ben och en minskning av benmassa. Effekten av östrogen på benmineraltäteten 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 bentäthet och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Inverkan av oral 17 β -estradiol på benmineraltäteten har undersökts i en 2 år lång klinisk prövning. I denna placebokontrollerade, randomiserade dubbelblindade studie, deltog postmenopausala kvinnor (n=166, inkluderande på 17 β -estradiol 2 mg). 17 β -estradiol 2 mg förhindrade betydligt benskörhet i ländryggraden och bäckenet jämfört med placebo. Skillnaderna i benmineraltätetens utgångsnivå jämfört med placebogruppen var för 2 mg: 5,3% i ländryggraden och 3,9% i lårbenshalsen. Motsvarande siffror i lårbenets trokanter var 3,2% efter två års behandling.

Andelen kvinnor som behandlades med 2 mg 17 β -estradiol och som bibehöll eller ökade benmineraltäteten i bäckenområdet var 68%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av mikroniserad 17 β -estradiol som finns i Estradiol Besins, sker ett snabbt upptag från magtarmkanalen. En maximal plasmakoncentration av 17 β -estradiol på cirka 44 pg/ml (intervall: 30-53 pg/ml) uppnås inom 4-6 timmar efter intag av en dos på 2 mg. Halveringstiden för 17 β -estradiol är cirka 14-16 timmar. Plasmaproteinbindningen för 17 β -estradiol är över 90%.

17 β -estradiol oxideras till estron som i sin tur omvandlas till estronsulfat. Båda omvandlingarna sker huvudsakligen i levern. Östrogenerna utsöndras i gallan och absorberas sedan tillbaka från tarmkanalen. Under detta enterohepatiska kretslopp sker en nedbrytning. 17 β -estradiol och dess metaboliter utsöndras i urinen (90–95%) som biologiskt inaktiva glukuronid- och sulfatkonjugat, eller i faeces (5–10%) mestadels okonjugerade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av estrogener är låg. På grund av den stora skillnaden mellan djurarter och mellan djur och människa är prekliniska resultat av begränsat värde för att förutsäga användningen av estrogener på människa.

Djurstudier har visat embryoletala effekter av estradiol eller estradiolvalerat redan vid relativt låga doser; urogenitala missbildningar och feminisering av manliga foster observerades.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver vad som redan beaktats under andra avsnitt i produktresumén.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att estradiol kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hypromellos

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E 1203)

Makrogol 4000 (E 1521)

Titandioxid (E 171)

Talk (E 553b)

Indigokarmin (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackad i blisterförpackningar bestående av polyvinylklorid (PVC) belagd med polyvinylidenklorid (PVDC) blister värmeförseglade med aluminiumfolie (Alu).

Förpackningsstorlekar: 28 filmdragerade tabletter och 3 x 28 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, IFSC
Dublin 1, D01 A9N3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65550

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-06-30

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-09