

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Estradot 25 mikrogram/24 timmar, depotplåster
Estradot 37,5 mikrogram/24 timmar, depotplåster
Estradot 50 mikrogram/24 timmar, depotplåster
Estradot 75 mikrogram/24 timmar, depotplåster
Estradot 100 mikrogram/24 timmar, depotplåster

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2,5 cm² depotplåster innehållande 0,39 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 25 mikrogram estradiol per 24 timmar.
3,75 cm² depotplåster innehållande 0,585 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 37,5 mikrogram estradiol per 24 timmar.
5 cm² depotplåster innehållande 0,78 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 50 mikrogram estradiol per 24 timmar.
7,5 cm² depotplåster innehållande 1,17 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 75 mikrogram estradiol per 24 timmar.
10 cm² depotplåster innehållande 1,56 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 100 mikrogram estradiol per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Estradot är ett rektangulärt depotplåster med rundade hörn, som består av ett tryckkänsligt, självhäftande lager innehållande estradiol, med en genomskinlig polymerfilm på ena sidan och en skyddsfilm på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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 (avser endast Estradot 50, 75 och 100).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ett depotplåster appliceras två gånger i veckan d.v.s. var 3:e eller 4:e dag.

Östrogenbrist symtom:

Estradot finns tillgängligt i fem styrkor: 25, 37,5, 50, 75, 100 mikrogram per 24 timmar. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Beroende på det kliniska svaret ska dosen anpassas individuellt. Om den valda dosen efter tre månader inte minskat symtomen på östrogenbrist kan dosen höjas. Vid symtom på överdos (t.ex. bröstömhet) ska dosen sänkas.

Osteoporosprofylax postmenopausal:

Gäller styrkorna: 50, 75 och 100 mikrogram.

Behandlingen ska inledas med Estradot 50 mikrogram/24 timmar.

Dosen kan anpassas individuellt med Estradot 50, 75 och 100 mikrogram depotplåster.

Allmänna instruktioner:

Estradot ges som kontinuerlig (oavbruten) behandling två gånger i veckan.

För kvinnor med kvarvarande uterus bör Estradot kombineras med ett gestagenpreparat godkänt som tillägg till östrogenbehandling i ett kontinuerligt sekventiellt doseringsschema: Östrogenet ges kontinuerligt.

Gestagen ges som tillägg i minst 12-14 dagar (eller fler) i varje 28-dagars cykel, (sekventiellt).

Endast i fall av tidigare diagnostiserad endometrios, ska kvinnor som är hysterektomerade rekommenderas tillägg av gestagen.

Kvinnor som inte behandlas med HRT, eller kvinnor som byter från annan kontinuerlig kombinerad HRT, kan påbörja behandlingen den dag som passar. Kvinnor som byter från behandling med sekventiell HRT ska påbörja behandlingen dagen efter att föregående behandlingscykel är avslutad.

Administreringssätt

Den självhäftande sidan av Estradot ska appliceras på en ren, torr hudyta på buken. ***Estradot får inte appliceras på bröstet.***

Estradot ska bytas två gånger i veckan. Platsen för applicering av plåstret måste varieras, det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen. Hudyten där plåstret appliceras ska inte vara insmord, skadad eller irriterad. Undvik att applicera vid midjan då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna. Plåstret ska appliceras omedelbart efter öppnandet av förpackningen och avlägsnandet av skyddsplasten. Plåstret pressas fast ordentligt på huden med handflatan i ca 10 sekunder, för att säkerställa god fastsättning, särskilt runt kanterna.

Om plåstret skulle lossna och falla av kan samma plåster appliceras igen eller om nödvändigt applicera ett nytt plåster. I båda fallen ska det ursprungliga doseringsschemat följas. Plåstret kan vara kvar under bad.

Har kvinnan 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 oregelbunden blödning och stänkeblödning uppträder.

4.3 Kontraindikationer

- 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 trombofili 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 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 värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Estradot 25 och 37,5 är inte indicerade för osteoporosprofylax.

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 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/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 Estradot:

- Leiomyom (uterin fibroid) 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 vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulshot (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 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 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.

För Estradot 75 och 100 mikrogram har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte visats.

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.

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 p.g.a. endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

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/m²), 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 trombofili 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 trombofili 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).

Kranskärslssjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom 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 kranskärslssjukdom 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).

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.

Angioödem

- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

- Patienter som utvecklar angioödem efter behandling med estradiol får inte behandlas med Estradot igen.

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.

ALAT-förhöjningar

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, 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 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 iakttas 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.

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 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

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 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, 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 4.4).

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Estradot är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estradot, ska behandlingen avbrytas omgående.

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

Amning

Estradot är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Den vanligast förekommande biverkan är mild erytem på applikationsstället (16,6 %) samt lindrig klåda och utslag runt applikationsstället. Erytem runt applikationsstället noterades efter avlägsnandet av plåstret från huden.

Biverkningarna (Tabell 1) är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännande vid antingen Estradot- eller annan östrogenbehandling:

Tabell 1

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens*:	Bröstcancer.
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighet.
Mycket sällsynta:	Urtikaria, anafylaktisk reaktion.
Ingen känd frekvens*:	Anafylaktoid reaktion.
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta:	Nedsatt kolhydrattolerans.
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression, nervositet, affektlabilitet.
Sällsynta:	Libidoförändringar.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Sömnsvårigheter.
Mindre vanliga:	Migrän, yrsel.
Sällsynta:	Parestesi.
Mycket sällsynta:	Korea.
Ögon	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet för kontaktlinser.
Blodkär	
Mindre vanliga:	Hypertension.
Sällsynta:	Venös emboli.
Ingen känd frekvens*:	Emboli.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, dyspepsi, diarré, buksmärta, flatulens.
Mindre vanliga:	Kräkning.
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Kolelitis.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Reaktioner på applikationsstället**, erytem.
Vanliga:	Akne, utslag, torr hud, pruritus.
Mindre vanliga:	Missfärgning av huden.
Sällsynta:	Alopeci.
Mycket sällsynta:	Hudnekros, hirsutism.
Ingen känd frekvens*:	Angioödem, kontaktdermatit, kloasma.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Ryggvärk.
Sällsynta:	Myastena.

Ingen känd frekvens*:	Extremitetssmärta.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga:	Bröstspänning och värk, dysmenorré, menstruationsrubbingar.
Vanliga:	Bröstförstoring, menorrage, vaginal flytning, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometriehyperplasi.
Sällsynta:	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper.
Ingen känd frekvens*:	Fibrocystisk bröstsjukdom.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Värk, asteni, perifert ödem, viktfluktuationer.
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Transaminasökning.
Ingen känd frekvens*:	Onormala leverfunktionsvärden.

(*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(**) Reaktionen 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/m²)

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
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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/m²)

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
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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 placebogruppern efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡			
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 endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer 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 endometriecancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer 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 endometriecancer (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 placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000
------------	---	------------------------	----------------------

			HRT-användare
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)
CI = konfidensintervall			

*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 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 placebogrupperna 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).

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

4.9 Överdoser

Akut överdosering är osannolik på grund av administreringssättet. Vanligaste symtomen på överdosering är bröstspänningar och/eller vaginalblödning. Vid dessa symtom ska sänkning av dosen övervägas. Symtomen på överdosering kan snabbt åtgärdas genom att avlägsna plåstret från huden.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Östrogen - systemisk effekt, ATC-kod: G03CA03

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

- Lindring av symtom på östrogenbrist:
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
- Osteoporosprofylax (gäller styrkorna 50, 75 och 100 enbart):
 - Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.
 - 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Med transdermal administrering av estradiol kan terapeutiska koncentrationer nås med en lägre dos estradiol än vad som krävs vid oral administrering, plasmanivåerna av östron och dess konjugat är lägre vid transdermal administrering.

Vid studier på postmenopausala kvinnor som behandlats med Estradot 25, 37,5, 50 respektive 100 mikrog/24 timmar depotplåster, uppmättes högsta serumnivån (C_{max}) till i genomsnitt 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml respektive 95-105 pg/ml. Linjär farmakokinetik har visats för estradiol efter transdermal administrering.

Vid steady state, efter upprepad administrering av Estradot 50 mikrog/24 timmar depotplåster, var C_{max} och C_{min} -nivåerna 57 och 28 pg/ml för estradiol respektive 42 och 31 pg/ml för östron.

Distribution

Estradiol är till mer än 50 % bundet till plasmaproteiner som sexualhormonbindande globulin och albumin. Endast 2 % är fritt och biologiskt aktivt.

Biotransformation/Metabolism

Transdermalt tillfört estradiol metaboliseras på samma sätt som endogent estradiol. Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern till östron, därefter till östriol, epiöstriol och katekolöstrogener, vilka senare konjugeras till sulfater och glukuronider. Cytokrom 450 isoformerna CYP1A2 och CYP3A4 katalyserar hydroxyleringen av estradiol genom att bilda östriol. Östriol glukuronideras av UGT1A1 och UGT2B7 hos människa. Estradiolmetaboliterna undergår också enterohepatisk cirkulation.

Eliminering

Estradiol utsöndras i urinen som sulfat och glukuronidestrar tillsammans med en liten mängd estradiol och flera andra metaboliter. Endast en mindre del utsöndras via feces. Då estradiol har en kort halveringstid (ca en timme), når serumkoncentrationen av estradiol och östron sin ursprungsnivå inom 24 timmar efter borttagandet av plåstret.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilen för estradiol är väl känd. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever, samt även frekvensen av lymfoida och hypofystumörer.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftmassa:

- akrylhäftmassa,
- silikonhäftmassa,
- oleylalkohol,
- dipropylenglykol,
- povidon (E1201).

Plåsterfilm:

- etylen/vinylacetatsampolymer och vinylidenklorid/metylakrylatsampolymerlaminat.

Skyddsfilm:

- polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen (kuvert och kartong).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje Estradot plåster är individuellt förseglat i ett aluminium laminat kuvert.

Depotplåstren kan tillhandahållas i förpackningar av 2, 8, 24 och 26 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Estradot depotplåster 25 mikrogram/24 timmar: 20333

Estradot depotplåster 37,5 mikrogram/24 timmar: 17556

Estradot depotplåster 50 mikrogram/24 timmar: 17557

Estradot depotplåster 75 mikrogram/24 timmar: 17558

Estradot depotplåster 100 mikrogram/24 timmar: 17559

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Estradot depotplåster 25 mikrogram/24 timmar:

Datum för det första godkännandet: 2004-06-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-07-31

Estradot depotplåster 37,5; 50, 75, 100 mikrogram/24 timmar:

Datum för det första godkännandet: 2001-11-30

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-07-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-11