

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estrogel 0,75 mg/dos transdermal gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1,25 g dos/pumptryck innehåller 0,75 mg estradiol som estradiolhemihydrat

Varje gram transdermal gel innehåller 0,60 mg estradiol som estradiolhemihydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Hjälpämne med känd effekt: etanol. Varje dos om 1,25 g innehåller 500 mg etanol, vilket motsvarar 400 mg/g (40% w/w).

3. LÄKEMEDELSFORM

Transdermal gel

Klar eller svagt opaliserande gel

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Estrogel är avsett för postmenopausala kvinnor för:

- Hormonersättningsterapi (HRT) för symtom på östrogenbrist (hos kvinnor som haft sin sista menstruation för minst 6 månader sedan.)
- Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Begränsad erfarenhet föreligger för behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Estrogel är en produkt med enbart östrogen. Det är en gel för transdermal användning.

Postmenopausala symptom

Varje uppmätt dos (varje pumpaktivering) från behållaren ger en dos på 1,25 g av Estrogel (0,75 mg estradiol).

Den vanliga startdosen är en aktivering (1,25 g gel, som innehåller 0,75 mg estradiol) dagligen, men det initiala valet av dos kan baseras på symtomens svårighetsgrad. Hos de flesta kvinnor kommer denna dos att ge effektiv lindring av klimakteriebesvär. Beroende på det individuella kliniska svaret kan dosen justeras efter 2 till 3 cykler.

För initiering och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen under kortast duration användas (se även avsnitt 4.4). Den lägsta dosen av Estrogel som finns tillgänglig är en aktivering (1,25 g gel som innehåller 0,75 mg estradiol).

Förebyggande av osteoporos:

Den lägsta dosen av Estrogel är en aktivering (1,25 g gel, som innehåller 0,75 mg estradiol). Den lägsta effektiva dosen för förebyggande av osteoporos är inte känd.

Kvinnor utan en livmoder

Estrogel ska administreras dagligen och kontinuerligt. Om det inte finns en tidigare diagnos av endometrios, rekommenderas det inte att lägga till gestagen hos kvinnor som genomgått en hysterektomi.

Kvinnor med livmoder:

För behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen på 1,25 g gel per dag (0,75 mg estradiol) vanligtvis administreras i 21 dagar (tre veckor) per månad, följt av en behandlingsfri period på 7 dagar (en vecka).

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder är det nödvändigt att kombinera Estrogel med en adekvat dos av gestagen under en lämplig varaktighet; minst 12-14 dagar i följd per månad/28-dagarscykel för att motverka östrogenstimulerad hyperplasi och karcinom i endometriet (se avsnitt 4.4, Endometriehyperplasi och karcinom). Endast gestagen som är godkända som tillägg till östrogenbehandling bör rekommenderas.

För kvinnor som byter från kontinuerlig HRT, med östrogen och gestagen, kan behandling med Estrogel påbörjas vilken dag som helst i cykeln.

För kvinnor med en livmoder som byter från en annan cyklisk eller kontinuerlig sekventiell HRT-behandling, ska den terapeutiska sekvensbehandlingen avslutas innan behandlingen med Estrogel påbörjas.

Administreringssätt

Innan du använder en ny pumpflaska måste den aktiveras: Den första dosen med gel ska kasseras.

Gelen ska appliceras av patienten själv, inte av någon annan. Hudkontakt med andra vuxna och barn ska undvikas under en timme efter applicering.

Rätt dos gel ska tryckas ut och appliceras på rena, torra, oskadade hudområden.

Applicera ett tunt lager av gelen på hela armen på insidan och utsidan från handleden till axeln, eller största möjliga område med oskadad hud. Appliceringsområdet ska vara så stort som möjligt, (se bild 1).

Normalt ska ett pumptryck från behållaren appliceras på armen och/eller axel (och/eller insida av låret).

Appliceringsområden:



Armar från handlederna till axlarna



Insidan av låren

Estrogel måste få torka i 5 minuter innan påklädning.

Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där Estrogel applicerats (se avsnitt 4.4).

Estrogel ska **INTE** appliceras på eller i närheten av bröstet eller blygdläpparna.

Patienten ska uppmanas att tvätta händerna noga med tvål och vatten efter applicering av gelen. Tvättning av behandlad hud eller kontakt med andra hudvårdsprodukter bör undvikas tills minst en timme efter applicering av Estrogel. Sekundär exponering för estradiol kan potentiellt inträffa som ett resultat av passiv överföring efter hud-mot-hud-kontakt.

Om patienten glömmer att applicera en dos och det är mer än 12 timmar till nästa dos, skall den missade dosen appliceras och normal dosering återupptas följande dag. Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos är det bäst att bara vänta och applicera nästa dos som vanligt.

Patienter bör avrådas från att applicera två doser samtidigt.

Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och småblödningar.

Patienten ska informeras om att om oavsiktlig kontakt mellan en annan person och ett behandlingsområde på patientens hud som inte har tvättats eller täckts med kläder skulle inträffa, ska den andra personen tvätta det hudområde som varit i kontakt snarast möjligt med tvål och vatten.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Estrogel för en pediatrik population.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (t.ex. djup venös trombos, 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, stroke)
- Akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionstester inte har återgått till det normala
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel är endast avsett för utvärtes bruk och ska därför inte sväljas.

Applicera inte på skadad hud.

- För behandling av postmenopausala symtom, ska HRT endast initieras för symtom som har en negativ inverkan på livskvaliteten. I samtliga fall ska en noggrann bedömning av risker och nytta göras minst en gång om året och behandling med HRT ska endast fortsätta så länge nyttan uppväger risken.
- Bevis gällande de risker som är associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsade. På grund av den låga nivån av absolut risk hos yngre kvinnor kan dock förhållandet mellan nytta och risker vara mer fördelaktigt för dessa kvinnor än för äldre

kvinnor.

Medicinsk undersökning och uppföljning:

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes tas upp, både personlig och familjär. Kropps- (som inkluderar en gynekologisk undersökning och en undersökning av bröstet) undersökning ska göras med hänsyn tagen till denna 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 ska rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer" nedan). Undersökningar, inklusive lämplig avbildningsteknik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening, som 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 behandling med Estrogel, i synnerhet:

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

Skäl till omedelbar utsättning av behandling.

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks och i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom:

- Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och karcinom när enbart östrogen administreras under en längre tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan 2 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.

Dosen är ett pumptryck (1,25 g transdermal gel, som innehåller 0,75 mg estradiol) en gång dagligen.

- Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 till 14 dagar per månadscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med HRT med enbart östrogen.
- Den endometriella säkerheten från tillägg av gestagen har inte påvisats.

- Genombrottsblödningar och småblödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller småblödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.
- Ohämmad östrogen stimulering kan leda till premaligna eller maligna förändringar av kvarvarande endometrioshärdar. Därför ska tillägg av gestagen till en östrogensubstitution övervägas hos kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios om det är känt att de har kvarvarande endometrioshärdar.

Bröstcancer:

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

Kombinerad östrogen-gestagen-behandling

Den randomiserade placebokontrollerade studien *the Women's Health Initiative* (WHI), och en metanalys 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 ungefär tre (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 använde HRT 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 fem år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, särskilt kombinationsbehandling med östrogen-gestagen, ökar densiteten på mammografibilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer:

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 som blir uppenbar efter 5 års användning och minskar med tiden efter avslutad användning.

Enligt andra studier, däribland WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT vara förknippad med en liknande, eller något lägre, risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom:

HRT är förenad med en 1,3 till 3 gånger ökad 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 med HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila anomalier löper 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, hög ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI>30 kg/m²), graviditet/postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas efter ett kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas att HRT tillfälligt avbryts 4-6 veckor innan operationen. Behandlingen ska

inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med anamnes på 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 ”svår” (t.ex. antitrombin-, protein S- eller protein C-brister, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Kvinnor som redan får långvarig behandling med antikoagulantia kräver noggrann bedömning av nytta/risk-förhållandet för användning med HRT.

Om VTE utvecklas efter påbörjad behandling ska läkemedlet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom (CAD)

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 HRT med enbart östrogen.

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 hysterektomerade kvinnor som behandlats 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 övergripande risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Potentiell överföring av estradiol till barn

Estradiol gel kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har applicerats.

Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol gel. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

Patienterna ska instrueras att:

- inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt
- söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiol gel uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

Andra tillstånd:

Östrogener kan ge vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas upp noggrant under östrogensubstitution eller hormonersättningsterapi eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat andioödem.

Östrogener ökar mängden av tyreoideabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunologisk analys) och T3-nivåer (mätt med radioimmunologisk analys). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, 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 HRT eller HRT med enbart östrogen efter 65 års ålder.

ALAT stegringar:

Under kliniska prövningar med patienter som behandlas för hepatit C-virus (HCV) infektioner med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-stegringar större än 5 gånger den övre normalvärdegränsen (ULN) betydligt mer frekventa hos kvinnor som använder etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom CHCs. Dessutom, också hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, observerades ALAT-stegringar hos kvinnor som använder etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom CHCs.

Kvinnor som använder medicinska produkter som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, hade en ALAT-stegring lik de som inte fått några östrogener; På grund av begränsade antal kvinnor som tar dessa andra östrogener krävs dock försiktighet vid samtidig administrering med kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4,5.

Estrogel innehåller etanol

Estrogel innehåller etanol för att underlätta hudapplicering och är brandfarligt. Försiktighet bör iakttas för att undvika värmekällor/öppna lågor vid applicering av produkten, tills gelen har torkat på huden. Detta läkemedel innehåller 500 mg alkohol (etanol) per 1,25 g, motsvarande 400 mg/g (40% w/w). Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

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, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir, och nelfinavir är kända som starka hämmare, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Traditionella växtbaserade läkemedelinnehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener.

Vid transdermal administrering undviks förstapassageeffekt i levern och transdermalt applicerade östrogener kan således påverkas mindre än orala hormoner av enzyminducerare.

Kliniskt kan en ökad metabolism av östrogener och gestagener leda till minskad effekt och ändrad uterin blödningsprofil.

Behandling med ytaktiva medel (t.ex. natriumlaurilsulfat) eller andra läkemedel som ändrar barriärfunktionen, kan avlägsna läkemedel bundet till huden och på så vis ändra det transdermala flödet. Därför ska patienter undvika att använda starka hudrengörare och rengöringsmedel (t.ex. produkter med bensalkonium eller bensenoniumklorid), hudvårdsprodukter med hög alkoholhalt, sammandragande medel, solskydd och keratolytika (t.ex. salicylsyra, mjölksyra).

Samtidig användning av hudläkemedel som ändrar hudproduktionen (t.ex. cytotoxiska läkemedel) ska undvikas.

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

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

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med läkemedelskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir för HCV, med och utan ribavirin, var ALAT stegringar större än 5 gånger den övre normalvärdegränsen (ULN) betydligt mer frekventa hos kvinnor som använder etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom CHCs. Kvinnor som använder medicinska produkter som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, hade en ALAT stegring lik de som inte fått några östrogener; På grund av begränsade antal kvinnor som tar dessa andra östrogener krävs dock försiktighet vid samtidig administrering med kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4,4.

Vid transdermal administrering undviks första-passage-effekten i levern och därmed kan transdermalt applicerade HRT med östrogener (och gestagener) påverkas mindre av enzyminducerare, än orala hormoner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

EstroGel är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar eller misstänks, under medicinering med EstroGel ska behandlingen omedelbart utsättas.

Hotande missfall och hämmad amning utgör inte indikationer för östrogenbehandling.

Resultaten av de flesta epidemiologiska studier som är relevanta avseende oavsiktlig exponering av foster för östrogener tyder inte på några teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

EstroGel är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om användning av EstroGel och påverkan på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna är i allmänhet lindriga och kräver sällan att behandlingen sätts ut. Biverkningar, om sådana förekommer, inträffar vanligtvis under de första behandlingsmånaderna.

Biverkningar som observerats hos HRT-produkter som används vid menopaus redovisas i tabellen nedan: Biverkningarna kategoriserades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
Metabolism och nutrition			Glukosintolerans	
Psykiatriska tillstånd		Depression, humörsvängningar	Förändringar i libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, migrän	Förvärrad epilepsi	
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärta	Flatulens, kräkningar		
Ögon				Kontaktlinsintollerans
Blodkärl		Venös tromboembolisk sjukdom	Arteriell hypertoni	
Lever och gallvägar			Avvikande leverfunktionsvärden, kolestas och gulsot	
Hud och subkutan vävnad		Klåda	Missfärgning av huden, akne	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Skelettsmärta	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Svullnad/smärta i bröstet, bröstförstoring, dysmenorré, menorrégi, metrorragi, leukorré, endometriehyperplasi	Godartade bröstneoplasmer, ökad volym av myom i livmodern, leiomyom, vaginit/vaginal candidiasis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställ et	Viktförändring (ökning eller minskning), vätskeansamling med perifert ödem	Asteni	Anafylaktisk reaktion (hos kvinnor med anamnes på allergisk reaktion)	

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagen-behandling:

- Gallblåsesjukdom.
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, vaskulär purpura.
- Trolig demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risken för bröstcancer

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

Beräkning av absolut riskbaserad 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)* ²	Risikkvot	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
* ² Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) 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)* ²	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* ² Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

United States WHI studies - extra risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Relativ risk och 95 % KI	Extra fall per 1 000 användare av HRT under 5 år (95 % KI)
CEE enbart östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) * ³
CEE + MPA östrogen-gestagen†			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* ³ - ² WHI-studien av kvinnor utan livmoder, som inte visade på 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-användare.			

Risk för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med en 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 HRT med enbart östrogen eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierade riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till behandlingen med enbart östrogen i minst 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien "Million Women Study" visade fem års användning av kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (RR av 1,0 [0,8-1,2]).

Ovarialcancer

Långvarig användning av HRT med enbart östrogen eller HRT med 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 upptäcktes en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som för närvarande 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 resulterar detta i omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor få diagnosen 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 som HRT används (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI-studierna - extra risk för venös tromboembolism över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Riskförhållande och 95 % KI	Extra fall per 1 000 användare av HRT
Enbart östrogen (oralt)* ⁴			
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)
* ⁴ Studie på kvinnor utan livmoder			

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Användning av enbart östrogen och kombinerat östrogen- gestagenbehandling är associerat med 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.

Alla WHI-studierna kombinerade - extra risk för ischemisk stroke*⁵över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Risk förhållande och 95 % KI	Extra fall per 1 000 användare av HRT under 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* ⁵ : Ingen differentiering gjordes 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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Smärta i bröstet eller överdriven produktion av livmoderssekret kan vara tecken på för hög dosering, men akut överdosering har inte rapporterats och det är osannolikt att det kan utgöra ett problem. Överdoser av östrogen kan orsaka illamående, och bortfallsblödning kan förekomma. Det finns

inget specifikt botemedel och behandling ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga könshormoner och modulatorer av könsorgan -
Naturliga och halvsyntetiska estrogener, vanliga. ATC-kod: G03CA03

Det aktiva innehållsämnet, 17 β östradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos menopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Östrogen förebygger att benmassan minskar efter menopaus eller ovariectomi.

Verkningsmekanism

Estrogel tillhör gruppen med naturliga fysiologiska estrogener. Den aktiva substansen är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den möjliggör systemisk administrering av 17 β -estradiol genom applicering på oskadad hud. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos menopausala eller ovariectomerade kvinnor och lindrar menopausala symtom. Östrogener förebygger att benmassan minskar efter menopaus eller ovariectomi.

Östrogener bildar ett komplex med en specifik receptor som främst stimulerar DNA- och proteinsyntes på intracellulär nivå. De utövar sina metaboliska effekter på "mål"-organen. Det mest aktiva östrogenet på receptornivå är estradiol, som huvudsakligen produceras av ovarialfolliklar, från menarche till menopaus. Estrogel kommer därför att utöva en östrogenisk effekt på de huvudsakliga "mål"-organen – inte bara äggstockarna, endometrium och bröst, men även hypotalamus, hypofys, vagina, urinrör och lever – liknande den som vanligtvis ses i follikelfasen.

Transdermal administrering av Estrogel undviker effekten med "förstapassagen genom leveren" som för med sig en ökad syntes av angiotensinogen, VLDL lipoproteiner (triglycerider) och vissa koagulationsfaktorer.

Information om klinisk prövning

Lindring av menopausala symtom:

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under de första behandlingsveckorna.

Profilen för bortfallsblödning eller nivå av amenorré beror på den individuella doseringsregimen med östrogen-gestagen.

Förebyggande av osteoporos:

Östrogenbrist vid menopaus är förknippat med en ökad benomsättning och minskning av benmassan.

Effekten av östrogener på benmineraldensiteten är dosberoende. Skyddet verkar vara effektivt så länge behandlingen fortsätter. Efter utsättning av HRT, förloras benmassan i en liknande takt som för obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att aktuell användning av HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, som ges till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporotiska frakturer. HRT kan även förebygga risken för frakturer hos kvinnor med låg bendensitet och/eller fastställd osteoporos, men bevisen för det är begränsade.

Efter två års behandling med 2,5 g Estrogel (2 pumptryck per dag) var ökningen av benmineraltätheten i ländryggen (BMD) mellan $1,2 \pm 0,5$ % och $5,6 \pm 2,9$ % (medelvärde $\pm$ SD). Efter tre års behandling med 2,5 g Estrogel, var ökningen av benmineraltätheten i ländryggen (BMD) mellan $1,2 \pm 0,9$ %/år

och $4,7 \pm 3,2$ %. Denna ändring i BMD liknade den som visas med konjugerade ekvina östrogener (CEE) (oralt) vid en daglig dos på 0,625 mg/dag. Andelen kvinnor som bibehållit eller förbättrat BMD i ländryggsområdet under behandling var 90 %.

EstroGel hade även effekt på höft-BMD. En betydande förlust av $1,3 \pm 0,3$ %/år observerades på den proximala femur i kontroll-estriol-gruppen, medan ingen betydande förändring observerades i EstroGel-gruppen. Skillnaden mellan bägge grupperna var signifikant ($P < 0,05$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiska studier indikerar att då den appliceras lokalt på ett stort hudområde med ett flyktigt lösningsmedel, absorberas ungefär 10 % av estradiolet perkutant in i kärlsystemet, oavsett patientens ålder.

Daglig användning av 2,5 g eller 5 g EstroGel över ett område som är minst 750 cm² resulterar i en gradvis ökning av östrogen i blodnivån till steady state efter ungefär 3-5 dagar och tillhandahåller nivåer av både cirkulerande estradiol och östron motsvarighet i absoluta koncentrationer och i deras respektive förhållande till de som erhållits under tidigt mittstadium i menstruationscykelns follikelfas.

EstroGel administrerades till 17 postmenopausala kvinnor en gång om dagen på baksidan av ena armen från handleden till axeln under 14 dagar i rad.

Maximal serumkoncentration (C_{max}) av estradiol och östron på dag 12 var 117 pg/ml respektive 128 pg/ml.

Doseringsmedelvärde för estradiol- och östronkoncentrationer (C_{average}) i serum över dosintervallet på 24 timmar efter administrering av 2,5 g EstroGel på dag 12 var 76,8 pg/ml respektive 95,7 pg/ml.

Två C_{min}- (genom plasma) värden erhöles på dagarna 11-13: C_{min} A var den absoluta minimumkoncentrationen som observerades under doseringsintervallet på 24 timmar och C_{min} B var dalvärdena 24 timmar efter dosen. C_{min} A-värdena på dag 12 efter administrering av 2,5 g EstroGel för estradiol och östron var 42,1 pg/mL respektive pg/ml. C_{min} B-värdena för estradiol och östron var 68,8 respektive 90,2 pg/ml.

Absorption av transdermala östrogener kringgår leverns första passage-effekt. Detta verkar ge mer stabila serumnivåer av estradiol utan suprafysiologiska koncentrationer i levern. Genom att undvika förstapassagemetabolism, kan transdermal hormonbehandling ha mindre uttalade effekter på nedsatt proteinsyntes i levern, såsom inflammatoriska markörer, koagulations- och fibrinolysmarkörer, triglycerider och steroidbindande proteiner, medan oral hormonbehandling har mer uttalade hyperkoagulerings effekter och ökar syntes av C-reaktivt protein och fibrinolytiska markörer.

Distribution

Estradiol har en omfattande bindning till plasmaproteiner, främst könshormonbindande globulin (SHBG) och i mindre utsträckning till albumin. Endast ungefär 2 % är fritt och biologiskt aktivt. Vävnadsdistribution av obundet östradiol är snabbt och vidsträckt.

Metabolism

Peroralt administrerade östrogener är föremål för betydande magtarmkanals- och förstapassagemetabolism, vilket kan leda till ofördelaktiga följder som förändringar i hepatisk proteinsyntes och metabolism. Transdermala östrogener erbjuder däremot ett bättre sätt att tillföra läkemedel genom att föra östrogenet direkt in i blodomloppet, genom att kringgå tarmväggen och förstapassagemetabolism i levern, vilket leder till estradiol- och östronvärden som ligger nära de som premenopausala kvinnor har.

När det absorberats av systemet, metaboliseras transdermalt applicerat estradiol på samma sätt som det endogena hormonet. Estradiol metaboliseras främst i levern till östron, sedan till estriol, epioestriol

och katekol-östrogener, som sedan konjugeras till sulfater och glukuronider. Metabolismen omfattar flera CYP-isoenzymer men medlas främst av CYP3A4. Östriol är glukuronideras av UGT1A1. Estradiol-metaboliter hamnar i det enterohepatiska kretsloppet.

Eliminering

Utsöndring sker huvudsakligen via urinen (som konjugerade metaboliter). Endast en liten mängd utsöndras i avföringen.

När behandlingen avbryts, återgår estradiol och urinutsöndrade estradiolkoncentrationer till baslinjen efter ungefär 76 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Under de första timmarna efter applicering av gelen (mellan 2 och 12 timmar) uppnås estradiolnivåer som är direkt proportionerliga med dosens storlek. Efter flera doser, visar estradiolnivåerna en dosrelaterad men mindre än dosproportionerlig ökning av både (C_{max}) och AUC (0-24h): I en rapporterad studie, rapporterades de genomsnittliga serumnivåerna av estradiol efter 11-13 dagar ligga inom intervallet $68,1 \pm 27,4$ pg/ml (för en daglig dos som innehåller 1,5 mg estradiol) och $102,9 \pm 39,9$ pg/ml (för en daglig dos innehållande 3 mg estradiol). Det finns begränsade data om effekterna av östradiol hos kvinnor över 65 år (se avsnitt 4.1; Indikationer)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen relevant information utöver den som redan finns i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol 96 %,
Karbomer,
Trolamin,
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdosbehållare med en doseringspump som består av en polypropylen (PP) flaska försedd med en påse av lågdensitetspolyeten (LDPE) och en doseringsventil av polypropylen (PP).

Varje flaska innehåller 80 g transdermal gel och varje dos (pumpptryck) ger 1,25 g transdermal gel (0,75 mg estradiol per pumpptryck). Varje flaska innehåller ungefär 60 doser.

Förpackningsstorlekar:

1 x 80 g,
2 x 80 g,
3 x 80 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80, 1050 Ixelles - Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57867

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 mars 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 23 december 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-20