

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Estrokad 0,03 mg vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 vagitorium innehåller 0,03 mg estriol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje vagitorium innehåller högst 0,008 mg butylhydroxitoluen.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vagitorium

Vita, homogena vagitorier.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av vaginala symtom vid östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Under de första 3 veckornas behandling administreras ett vagitorium dagligen. Därefter rekommenderas en underhållsdos på 1 vagitorium två gånger per vecka.

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

Vid användning av vaginalt administrerade östrogenprodukter där den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg rekommenderas inte tillägg av gestagen (se dock avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Vagitoriet ska föras djupt in i slidan, helst på kvällen före sänggåendet.

Missad dos

- Vid daglig användning inom de första 3 veckornas behandling:
Om man inte märker förrän nästa dag att en dos har missats, ska den inte ersättas. I så fall ska det vanliga doseringsschemat återupptas.
- Vid användning två gånger per vecka:
Om man har glömt att administrera läkemedlet på ett schemalagt datum under underhållsbehandlingen två gånger per vecka, ska den missade dosen administreras snarast möjligt.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila störningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, myokardinfarkt)
- Akut leversjukdom, eller leversjukdom i anamnesen så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Porfyri
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom bör hormonersättningsbehandling (HRT) endast sättas in om symtomen har en negativ påverkan på livskvaliteten. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av risker och nytta göras minst en gång om året och HRT bör endast fortgå så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna förknippade 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.

Estrokad får inte kombineras med östrogenpreparat för systemisk behandling, eftersom det inte finns några studier av säkerhet och risker med östrogenkoncentrationer som uppnås vid kombinationsbehandling.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas bör en fullständig anamnes tas upp, både personlig och familjär. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till anamnesen och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnor bör informeras om vilka förändringar i bröstet de ska rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive med lämplig teknisk bildapparatur, som mammografi, ska utföras enligt gällande rutiner för screening, anpassat efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Slidinfektioner ska behandlas med lämpliga läkemedel innan behandlingen med Estrokad inleds.

Tillstånd som kräver övervakning

Om något av nedanstående tillstånd föreligger, har förekommit tidigare och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, bör patienten övervakas noga. Hänsyn bör tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras under behandlingen med Estrokad, i synnerhet:

- leiomyom (livmoderfibroider) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- kolelitiasis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)

- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till omedelbar utsättning av behandling

Behandlingen ska avslutas om en kontraindikation upptäcks, och i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant höjning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

Någon ökad risk för endometriehyperplasi eller livmodercancer har inte kunnat hänföras till behandling med estriol vaginalt.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart systemiskt östrogen ges under lång tid.

Vid användning av vaginalt administrerade östrogenprodukter där den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg rekommenderas inte tillägg av gestagen.

Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (mer än ett år) eller vid upprepad behandling med vaginalt administrerat östrogen är inte fastställd. Därför ska behandlingen ses över minst en gång om året vid upprepad behandling.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför krävs det försiktighet vid behandling av kvinnor som genomgått hysterektomi pga. endometrios, speciellt om det finns kvarvarande endometrios.

Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen, ska orsaken utredas, vilket kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

*Följande risker är associerade med **systemisk** HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt administrerade östrogenprodukter för vilka den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg. De bör dock tas i beaktande vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir påtaglig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avslutad behandling.

Venös tromboembolisk sjukdom

Systemisk HRT är förenad med en 1,3–3 gånger större risk för 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).

Patienter med kända trombofila 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 innefattar användning av östrogener, hög ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartumperioden, 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 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 som har haft trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras i en screening).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) 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 VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data visade ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som fick **systemisk** behandling med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, då baslinjerisken för stroke är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

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

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogensubstitution och HRT eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits i samband med östrogenbehandling vid detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunanalys) och T3-nivåer (mätt med radioimmunanalys). T3-resinupptaget minskar, vilket återspeglar 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 (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. Koncentrationerna av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrade. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. 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.

Obs!

Estrokad kan inte användas för kontraception.

Hjälpämnet butylhydroxitoluen kan ge upphov till lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Estrokad administreras vaginalt och har en mycket låg systemisk absorption är kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel osannolika. Interaktioner med andra lokalt administrerade vaginala behandlingar ska dock tas i beaktande.

Om Estrokad används samtidigt med kondomer av latex, kan det göra den mindre tånjbar och därför minska kondomens säkerhet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av Estrokad är inte indicerad under graviditet. Om en kvinna blir gravid under behandling med Estrokad måste behandlingen omedelbart stoppas.

Resultaten av de flesta epidemiologiska studier hittills som är relevanta för oavsiktlig fetal exponering för östrogen indicerar inte några teratogena eller fetotoxiska effekter. Det finns dock inga data tillgängliga om fetal exponering efter vaginal administrering av estriol. Med tanke på de höga estriolkoncentrationerna vid human graviditet kan fetal exponering för estriol på grund av lågdosvagatorierna betraktas som försumbar.

Amning

Estrokad är inte indicerat under amning. Det är dock osannolikt att mycket låga doser av vaginalt applicerat estriol skulle påverka amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Estrokad har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen, när slidepitelskikten fortfarande är atrofiska, kan lokal irritation förekomma i form av värmekänsla, smärta och/eller klåda, men biverkningarna är ofta övergående och av lindrig intensitet.

De rapporterade biverkningarna har klassificerats enligt frekvens:

<u>Organsystemklass</u>	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Magtarmkanalen		anorektalt obehag
Njurar och urinvägar	dysuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vulvovaginal sveda, klåda och smärta	vaginal flytning

Klasseffekter vid systemisk HRT

Följande risker är associerade med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt administrerade östrogenprodukter för vilka den systemiska exponeringen för östrogen är mycket låg.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT 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 systemisk 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 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerad 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)

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Behandling med **systemisk** HRT är associerad 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).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke 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 över 5 års tid
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

** Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med **systemisk** behandling med östrogen/gestagen:

- gallblåsesjukdom
- hudsjukdomar och subkutana sjukdomar: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vascular purpura
- sannolik demens efter 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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet för estriol är mycket låg. Överdoser av Estroka genom vaginal applicering är mycket osannolik. Symtom som kan uppkomma vid en hög dos som intas av misstag är illamående, kräkning och vaginal blödning hos kvinnor. Det finns ingen känd antidot. Vid behov ska en symtomlindrande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA04

Det aktiva innehållsämnet, halvsyntetiskt estriol, är kemiskt identiskt med humant estriol som framställs naturligt i kroppen. Vaginalt administrerat estriol lindrar symtomen på vaginal atrofi som orsakas av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor. Istället för en atrofisk cellprofil återfinns främst intermediära celler och ett ökande antal ytliga celler i slidan; inflammatoriska besvär försvinner och återställningen av den vaginala floran av *Lactobacillus* (Döderleins flora) understöds.

Det har visats att Estroka är bättre än placebo vid lokal behandling av vaginal atrofi i en randomiserad dubbelblind klinisk prövning med 438 postmenopausala kvinnor. Intravaginal administrering av Estroka i låg dos resulterade i en signifikant förbättring av objektiva effektvariabler (vaginalt mognadsindex, vaginalt pH) liksom i en avsevärd lindring av subjektiva symtom (Most Bothersome Symptoms/MBS) efter 12 veckors behandling (p-värde < 0,001 för alla 3 parametrarna).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

En farmakokinetisk studie utfördes på postmenopausala kvinnor som fått diagnosen vaginal atrofi, för att undersöka omfattningen av systemisk exponering för estriol från Estroka. Behandling skedde vaginalt en gång dagligen i 21 dagar. En engångsdos om 0,03 mg estriol ökade den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av estriol till 42,11 pg/ml en timme efter dosering. Tolv timmar efter administrering hade estriolkoncentrationen sjunkit till under 5 pg/ml (LLOQ) hos samtliga patienter. Efter daglig behandling i 21 dagar var den maximala koncentrationen 11,9 pg/ml två timmar efter dosering. Detta värde håller sig inom intervallet för postmenopausala plasmakoncentrationer av estriol. Medelkoncentrationen (C_{av}) efter flera doser var 2,2 pg/ml. I plasma är cirka 8 % av estriolet tillgängligt i dess fria form, 91 % är bundet till albumin och 1 % till SHBG.

Metabolism

Metabolism i levern leder främst till glukuronider och sulfater.

Eliminering

Estriol utsöndras huvudsakligen i dess konjugerade form via njurarna och i en liten andel via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna för östrogener är välkända. Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visar inte några särskilda risker för människa utöver dem som redan har beaktats i andra avsnitt i denna produktresumé.

Prekliniska data är inte tillgängliga för vaginal administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen
Glycerolmono/bis [(Z-R)-12-hydroxioktadec-9-enoat]
Härdfett
Makrogolcetostearyleter.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-/laminerade PE-strips med vagitorier förpackade i en kartong.
Förpackningsstorlekar med 10, 15, 20, 24 och 30 vagitorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
D - 12277 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47213

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-06-27
Datum för förnyat godkännande: 2018-05-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-11