

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Oestriol Aspen 1 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg östriol.
Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett
Oestriol Aspen 1 mg: Vit, rund, plan tablett med brytskåra och fasade kanter, märkt med "DG 7".

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid lokala östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Oestriol Aspen är en produkt som innehåller enbart östrogen och kan ges till kvinnor med eller utan uterus.

Initialbehandling: 2-3 mg dagligen i engångsdos under 2-3 veckor.
Underhållsbehandling: 1-2 mg dagligen. Lägsta effektiva dos ska användas.

För att förhindra stimulering av endometriet bör inte den dagliga dosen Oestriol Aspen överstiga 3 mg. Högst rekommenderade dos bör inte heller användas under mer än några veckor.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid. Vid långtidsbehandling av kvinnor med intakt uterus rekommenderas uppföljning av endometriet eller alternativt samtidig behandling med ett gestagen (se avsnitt 4.4). I regel ska ett gestagen läggas till under minst 12-14 dagar av varje månad/28-dagars cykel.

Såvida inte kvinnan sedan tidigare har fått diagnosen endometrios, rekommenderas det inte att lägga till ett gestagen hos hysterektomerade kvinnor.

En glömd tablett ska tas så snart det upptäcks, såvida inte mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen. Då ska den glömda tabletten hoppas över och nästa tas vid ordinarie tidpunkt.

Tabletterna sväljs tillsammans med vatten eller annan dryck och ska tas vid samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att den totala dagsdosen intas vid ett och samma tillfälle (se avsnitt 4.4).

Kvinnor som inte tidigare använt *Hormone Replacement Therapy* (HRT) eller kvinnor som byter från kontinuerlig kombinationsbehandling kan påbörja användningen av Oestriol Aspen när som helst.

Kvinnor som byter från en cyklisk HRT-behandling ska påbörja användningen av Oestriol Aspen en vecka efter avslutad behandling.

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)
- Känd predisposition för trombos (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 det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- Porfyri
- Sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption (se avsnitt 6.1).

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. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av för tidig menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/riskbalansen 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, inkluderande 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 barnmorska (se nedan avsnittet ”Bröstcancer”). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller med lämplig screeningteknik t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan 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 i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Oestriol Aspen:

- Uterusmyom eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan avsnittet "Venös tromboembolisk sjukdom")
- 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 avsnittet "Endometriehyperplasi")
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

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

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

Endometriehyperplasi och cancer

Kliniska studier har visat att användning av höga doser kan leda till stimulering av endometriet. Därför bör inte dosen överstiga rekommenderad dos.

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.

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

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

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.

Den ökade risken för bröstcancer som förknippas med kombinerad behandling av östrogen-gestagen ska övervägas vid beslutet om att antingen följa upp endometriet årligen eller att kombinationsbehandla med gestagen. Det finns inga indikationer på att behandling med orala östrogener ensamt ökar risken för bröstcancer.

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 visade ingen ökad risk för bröstcancer hos hysterektomerade kvinnor som använde enbart östrogen som HRT. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-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.

I flera populationsbaserade fall-kontrollstudier var östriol inte förenad med en ökad risk för bröstcancer, i motsats till andra östrogener. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är dock ännu oklar. Det är därför viktigt att risken att diagnostiseras med bröstcancer diskuteras med patienten och att väga detta mot de kända fördelarna med HRT.

HRT, särskilt behandling med kombination av östrogen-gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer. Kliniska studier har rapporterat att sannolikheten för att utveckla ökad mammografisk brösttäthet var lägre hos kvinnor behandlade med östriol än för kvinnor behandlade med andra östrogener. I en klinisk studie sågs ökad densitet i mammografiska bilder hos 6% av dem som fått 2 mg östriol oralt och hos 40 % av dem som fått 0,625 mg konjugerade ekvina östrogener i kombination med gestagen.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Äggstockscancer 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 kombinerad HRT- preparat vara förknippat med en liknande, eller något lägre risk (se avsnitt 4.8). Det är oklart om långtidsbehandling med lågdosöstrogener (t ex Oestriol Aspen) innebär en lägre risk än andra östrogenprodukter.

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är förenad med en 1,3-3 gånger ökad risk för venös tromboembolism (VTE) d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). Dessa studier inkluderade inte Oestriol Aspen och då data saknas är det okänt om Oestriol Aspen ger samma risk.

Kvinnor med känd trombofili 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 omfattar användning av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet/tiden efter förlossning, SLE (systemisk lupus erythematosus) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. 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.

Hos kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en första gradens ärftlighet av trombos vid unga år, kan screening erbjudas efter noggrann rådgivning rörande dess begränsningar (endast en del av trombofili identifieras genom screening). Om trombofili identifieras som segregeras med trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är "svår" (t ex antitrombinbrist, protein S- eller protein C brist eller en kombination av defekter), är HRT kontraindicerat.

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

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör Oestriol Aspen sättas ut. Patienten ska uppmanas att 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 kranskärslssjukdom som fått kombinationsbehandling med östrogen-gestagen eller med enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslssjukdom under användning av kombinerad östrogen-gestagen HRT är något ökad. Då baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt åldersberoende, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av östrogen-gestagen användning mycket låg hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserad kontrollerad data visade ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos hysterektomerade kvinnor som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Kombinerad östrogen-gestagen behandling och behandling med enbart östrogen är förenad med en 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 baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av hepatit C-läkemedel

Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för infektioner med hepatit C-virus (HCV) med en kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin var ALAT-ökningar på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom, även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, observerades förhöjt ALAT hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, estriol och konjugerade östrogener, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin var förekomsten av förhöjt ALAT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samadministrering med följande kombinationsregim: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. (Se avsnitt 4.5).

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.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.
- 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).

- HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad- eller enbart östrogen HRT kontinuerligt efter 65 års ålder.
- Oestriol Aspen tabletter innehåller laktosmonohydrat vilket gör att patienter som lider av något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ej ska använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det föreligger begränsade data, men interaktioner mellan Oestriol Aspen och andra läkemedel kan förekomma. Följande interaktioner har beskrivits för kombinerade orala antikonceptionsmedel och kan också vara relevanta för Oestriol Aspen.

Metabolismen av östrogener 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), infektionsläkemedel (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som 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.

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

Östriol kan möjligen öka den farmakologiska effekten av kortikosteroider, succinylkolin, teofyllin och troleandomycin.

Effekten av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visats minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin signifikant vid samadministrering, eftersom glukuronidering av lamotrigin induceras. Detta kan reducera anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas det finnas en liknande interaktion, vilket kan leda till en reducerad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med en HCV- kombinationsregim av läkemedlen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin var ALAT-ökningar

på över 5 gånger det övre gränsvärdet för det normala (ULN) betydligt oftare förekommande hos kvinnliga patienter som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-ökningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/ pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel.

Hos kvinnor som använder andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, estriol och konjugerade östrogener, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var förekomsten av förhöjt ALAT ungefär lika vanligt som hos de som inte fick östrogener. På grund av det begränsade antalet patienter som tar dessa andra östrogener bör emellertid försiktighet iakttas vid samadministrering med följande kombinationsregim: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. (Se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Oestriol Aspen är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Oestriol Aspen, ska behandlingen snarast avbrytas. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

Amning

Oestriol Aspen är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningar med östriol brukar rapporteras hos 3-10 % av dem som behandlas. De är ofta övergående och kan vara ett tecken på att dosen är för hög.

Från litteraturen samt från säkerhetsrapporter har följande biverkningar rapporterats:

Organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition	Vätskeretention
Magtarmkanalen	Illamående
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Obehag och smärta i bröstet Postmenopausal blödning (se avsnitt 4.4)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Influensaliknande symptom

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart östrogen eller östrogen-gestagen kombinationsbehandling.

- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för bröstcancer

- En upp till 2 gånger ökad risk att få bröstcancer diagnostiserad har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerad östrogen-gestagen behandling 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.
- Graden av risk beror på behandlingstiden (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)*	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

*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)*	Risikkvot	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.

The US Women's Health Initiative (WHI) studierna - Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5 årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			

50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerade östrogen + medroxyprogesteronacetat ‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI-studien hos kvinnor utan livmoder, visade inte på någon 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 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 2 000 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 förenad med en 1,3-3 gånger ökad relativ risk för venös tromboembolism (VTE), dvs djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av användning med HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI Studier - Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen 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)

* Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärlssjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Användningen av enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är förknippad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användning av HRT.

Den relativa risken är inte beroende av ålder eller av behandlingstidens längd, men då baslinjerisken är starkt åldersberoende, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

WHI studierna kombinerade - Adderad risk av 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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Begränsad erfarenhet av överdosering, dock sannolikt låg akut toxicitet. 100-200 mg östriol till vuxen gav gastrointestinala symtom samt lindrig transaminasstegring. Tänkbara symtom är illamående, kräkningar och vaginalblödning. Inget specifikt motgift är känt. Vid behov kan symtomatisk behandling ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: naturliga och halvsyntetiska östrogener, ATC-kod: G03CA04.

Oestriol Aspen innehåller östriol, som är en naturligt förekommande östrogen steroid. Till skillnad från andra östrogener är östriol kortverkande då den endast har en kort receptorbindningstid i endometriecellkärnan. Behandling med östriol motverkar degenerativa förändringar i vaginas slemhinnor som uppträder till följd av nedsatt östrogenproduktion i samband med menopaus. Vid atrofi i det nedre urogenitalområdet normaliserar östriol det urogenitala epitelet och återställer den normala mikrofloran och vaginas fysiologiska pH. Som

ett resultat ökar de urogenitala epitelcellernas resistens mot infektioner och inflammationer, vaginala besvär minskar, så som dyspareuni, torrhet, klåda, infektion i vagina och urinvägarna, miktionsproblem och mild urininkontinens.

Till skillnad från andra östrogener är östriol korttidsverkande p.g.a. sin korta bindningstid i cellkärnan. Man kan därför inte förvänta sig någon proliferation av endometriet när den totalt rekommenderade dagsdosen intas vid ett och samma tillfälle. Följaktligen är inte cyklisk administrering av ett gestagen nödvändigt och postmenopausala bortfallsblödningar förekommer inte.

Information från kliniska prövningar

- Förbättring av vaginalsymtomen uppträdde under de första behandlingsveckorna.
- Vaginalblödning i samband med avslutad behandling med Oestriol Aspen är sällsynt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oralt administrerat östriol sker en snabb och nästan fullständig absorption från mag-tarm området. Maximal plasmakoncentration av okonjugerat östriol uppnås inom 1 timme. Efter oral administrering av 1 mg eller 2 mg östriol är $C_{\max}$ cirka 25 resp. 50 ng/ml, $C_{\min}$ är cirka 2,5 resp. 5 ng/ml och C_{medel} cirka 5 resp. 10 ng/ml. Efter oral administrering av 8 mg $C_{\max}$ cirka 200ng/ml, $C_{\min}$ är cirka 20 ng/ml och C_{medel} cirka 40 ng/ml. Cirka 90% av östriol är bundet till albumin. Till skillnad från andra former av östrogen sker knappast någon bindning till SHBG.

Östriol utsöndras huvudsakligen via urinen efter konjugering, både direkt och indirekt efter enterohepatisk cirkulation. Endast en liten del ($\pm 2\%$) utsöndras via faeces, huvudsakligen som icke konjugerat östriol. Halveringstiden för elimination är cirka 1,5 timme.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos östriol är väl kända. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletter 1 mg:
magnesiumstearat
potatisstärkelse
amylopektin
laktosmonohydrat (86 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

-

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna packas antingen i tryckpack med PVC/aluminium folie eller i plastburk.

90 st (tryckförpackning)

1000 st (plastburk enbart för dosdispensering och sjukhusbruk)

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12772

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-11-08/2005-11-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-05