

Estalis[®]

M R F_f

Novartis

Depotplåster 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar
(runda med en yta på 16 cm²)

Östrogen och gestagen, kombinationspreparat - systemisk effekt

Aktiva substanser:

Estradiol

Noretisteron

ATC-kod:

G03FA01

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-04-29

Indikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är indicerat för:

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 (se även Varningar och försiktighet). Behandlingen är avsedd för kvinnor med minst 12 månader sedan senaste menstruation. Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

Kontraindikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska inte användas av kvinnor vid något av följande tillstånd:

- 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 trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se Varningar och försiktighet)
- aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne (som anges i Innehåll)
- akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- porfyri.

Dosering

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar utgör en kontinuerlig kombinerad hormonsubstitutionsbehandling för transdermal användning.

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

Terapiinsättning

Till kvinnor efter menopaus som inte står på någon östrogen/gestagen-terapi kan behandlingen sättas in närhelst det passar.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagenbehandling ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas.

Behandlingen med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas lämpligen på den första dagen av en bortfallsblödning eller 7 dagar efter att föregående behandlingscykel avslutats.

Allmänna instruktioner

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är en kontinuerlig behandling (oavbruten, 2 plåster per vecka appliceras).

Ett plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar lämpar sig mindre bra för kvinnor nära menopaus. Risken för genombrottsblödningar är då högre.

Kvinnan bör upplysas om att oregelbundna blödningar kan förekomma under de första månaderna av behandlingen, men upphör vanligen efter en tid då amenorré inträffat.

Administreringsätt

Försiktighet bör iakttas vid applicering av Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar. Det får aldrig placeras på eller i närheten av bröstet. Det ska placeras på buken på en ren, torr yta som inte är irriterad eller skadad och inte är oljig (dvs. ska inte användas med någon mjukgörande kräm, lotion eller olja). Undvik att applicera vid midjan, då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna.

Applikationsställena ska bytas med ett minst en veckas intervall dvs det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att kuvertet öppnats, avlägsna den ena halvan av skyddsplasten, utan att röra den självhäftande delen av depotplåstret med fingrarna. Plåstret ska direkt appliceras på huden. Avlägsna den andra halvan av skyddsplasten. Pressa fast depotplåstret ordentligt på huden med handflatan i minst 10 sekunder, särskilt noggrant runt kanterna.

Var försiktig vid bad och andra aktiviteter för att säkerställa att plåstret inte lossnar. Om depotplåstret ramlar av (efter hård fysisk aktivitet, extrem svettning eller friktion från åtsittande kläder), kan samma plåster återfästas på annan yta. Det ursprungliga schemat ska därefter följas, dvs. depotplåstret ska bytas ut på samma dag som tidigare.

När plåstret väl är på plats ska det inte utsättas för solljus under alltför långa perioder.

Skulle patienten ha glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Forsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Skulle häftmassa bli kvar efter att depotplåstret tagits bort, bör huden försiktigt gnidas med en oljebaserad kräm eller lotion.

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.

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

brösten, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till avsnitt Kontraindikationer samt Varningar och försiktighet.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i brösten hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av brösten 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 Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar:

- 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 Kontraindikationer)samt i följande situationer:

- Gulsot (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 Biverkningar). 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.

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.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination, och möjligen även som behandlats med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women´s Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 år (se även Biverkningar).

Behandling med enbart östrogen

WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är väsentligt lägre än hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen (se även Biverkningar).

Överrisken blir påtaglig inom några få års användning men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

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 Biverkningar).

- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 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 trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se Kontraindikationer). 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 trombofila 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).

Kranskärslsjukdom

- 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 enbart östrogen HRT.

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 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 Biverkningar).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

- Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg 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 Biverkningar).

Hypotyroidism

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras avseende

tyreoidafunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoidahormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

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

- Östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på angioödem, särskilt hos kvinnor med ärftligt angioödem.

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.

Interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytochrom 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, telaprevir 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.

Graviditet

Kategori B:3.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska behandlingen avbrytas omgående. Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteronacetat, tyder inte på några fosterskadande effekter. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och HRT-beredningar har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

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

Amning

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under amning.

Trafik

Inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor behandlade med Estalis 50 µg /250 µg/24 timmar kan förvänta sig biverkningar. Vanligast rapporterade biverkan är bröstspänningar och smärta i bröstet (31%), reaktioner på applikationsstället (20% vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19%), oregelbundna blödningar (12,7%) och huvudvärk (10%).

Tabell 1:

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens ** (kan
--------------------	--	--	-----------------------	------------------	---	------------------------------------

<i>(MedDRA SOC nivå)</i>			<i>(≥1/1000, <1/100)</i>	<i>(≥1/1000, <1/1000)</i>		<i>inte beräknas från tillgängliga data)</i>
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Psykiska störningar</i>		Depression*, nervositet*, affektlabilitet		Libidoförändringar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk*	Yrsel*, sömnsvårigheter*	Migrän, vertigo	Parestesi		
<i>Blodkärl</i>			Hypertension, åderbråck	Venös emboli		
<i>Magtarmkanalen</i>		Illamående, flatulens*, diarré*,	Kräkning			

		dyspepsi *, buksmär ta				
<i>Lever och gallvägar</i>				Gallblåse sjukdom, kolelitias is	Kolestati sk gulsot	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Reaktion er på applikati onsställe tt	Akne*, utslag, pruritus* , torr hud	Missfärg ning av huden			Alopeci, kontakt- dermatit
<i>Muskulos kele- tala systemet och bindväv</i>		Ryggsmä rta*, extremi tssmärt a *		Myasteni		
<i>Reprodu ktions organ och bröst körtel</i>	Bröstsm ärta*, ömma bröst, dysmeno rré *, menstru ations-ru bbningar *	Bröstförs toring*, menorra gi *, vaginal flytning*, oregelbu nden vaginal blödning, uterinsp asm,	Bröstcan cer	Myom, cystor på äggledar e, cervixpol yper		

		vaginal infektion, endomet rie-hyper plasi				
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid admi nistrerin gs- stället</i>		Smärta, asteni, perifert ödem*, viktöknin g*				
<i>Undersö kningar</i>			Transami nasöknin g			

(*) Biverkningar associerade med östrogen och gestagen har funnits vara relativt mindre frekventa med den lägsta styrkan

(**) 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.

Risken 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.

- För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuellt ökad risk påtagligt lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se Varningar och försiktighet).
- Resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största observationella studien (Million Women Study, MWS) presenteras nedan:

Million Women Study (MWS) – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Extra fall* per 1000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT* ²	Relativ risk (95 % CI) #	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart östrogen			
50 – 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinerad östrogen-gestagenbehandling			
50 – 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
<p>*Siffran hämtad från incidensdata från flera länder. Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.</p> <p># Denna beräkning av relativ risk avser 5 års behandling och ökar med ökande användningstid.</p> <p>CI = konfidensintervall</p>			

*² *Taget från baseline för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder*

Women´s Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år*	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5 årsperiod* (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogen#			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)* ³
Konjugerade östrogen + medroxyprogesteronacetat‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
<p>*Observera att siffror avser 5 års deltagande i WHI-studien, där vissa kvinnor, både i placebo- och behandlingsgrupperna, kan ha haft tidigare exponering för HRT.</p> <p>#I WHI-studiens östrogenbehandlingsarm och tillhörande placeboarm ingick endast hysterektomerade kvinnor.</p> <p>‡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.</p> <p>CI = konfidensintervall</p>			

*³ *WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer*

Risken för endometriecancer

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1000 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 Varningar och försiktighet).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 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 Varningar och försiktighet).

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 Biverkningar). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT användare
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)
CI = konfidensintervall			

**⁴ 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 Varningar och försiktighet).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerad 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 Varningar och försiktighet).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke*⁵ över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (-1 - 5)

*⁵Ingen 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 Varningar och försiktighet)
- Torra ögon
- Förändring i tårfilmens komposition.

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

På grund av administrerings sättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är bröstspänningar, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser av gestagener kan leda till nedstämdhet, trötthet, akne och hirsutism.

Farmakodynamik

Den aktiva substansen, estradiolhemihydrat, en syntetisk 17β-estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer om det ges

ensamt. Tillägg av noretisteronacetat, ett gestagen, reducerar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster.

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.

Amenorré rapporterades hos 38% av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning förekom hos 77% av kvinnorna under de första tre månaderna och av 62% under behandlingsmånaderna 10-12.

- Osteoporosprofylax.

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.

Efter två års behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade BMD i ländryggen ökat med $5,53\% \pm 0,63\%$ (medelvärde \pm SD). 95,0% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter två år var $3,07\% \pm 0,64\%$ (medelvärde \pm SD) i lårbenshalsen och $3,12\% \pm 0,46\%$ (medelvärde \pm SD) i hela höften.

Farmakokinetik

Absorption

Transdermalt administrerat estradiol undgår den första passage-effekt som ses med oralt administrerade östrogenprodukter.

Estradiol: Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster ger serumnivåer av estradiol och östron/estradiolkvoter inom det område som normalt ses hos premenopausala kvinnor i tidig (estradiol >40 pg/ml) till intermediär follikelfas. Dessa karaktäristika upprätthålls under en hel användningsperiod, 84-96 timmar. Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av estradiol (C_{max}) vid steady state på 71 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av estradiol (C_{avg}) på 52 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av estradiol i serum (dal-koncentration) 46 pg/ml.

Noretisteronacetat: Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av noretisteron (C_{max}) vid steady state på 1060 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av noretisteron (C_{avg}) på 832 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet

var medelkoncentrationen av noretisteron i serum (dal-koncentration) 681 pg/ml.

Metabolism och utsöndring

Estradiol: Estradiol har en kort eliminationshalveringstid på ca 2-3 timmar varför serumnivåerna snabbt avklingar när plåstret avlägsnats. Efter att plåstret tagits bort återgår serumkoncentrationerna av estradiol till obehandlade postmenopausala nivåer (<20 pg/ml) inom 4 till 8 timmar.

Noretisteron: Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara 6-8 timmar. Efter att plåstret avlägsnats minskar serumkoncentrationen av noretisteron snabbt och är mindre än 50 pg/ml inom 48 timmar.

Minimala fluktuationer i serumkoncentrationer av estradiol och noretisteron visar att utsöndringen är konstant över hela doseringsintervallet.

Ingen ackumulering av estradiol eller noretisteron sker efter upprepad applicering.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteron är väl kända. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig kontinuerlig tillförsel av noretisteron i vissa djurarter ökar frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos kvinnor och i lever och bröst hos män.

Innehåll

1 depotplåster innehåller: Varje Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol och 4,80 mg noretisteronacetat i ett 16 cm² plåster och frisätter 50 mikrogram estradiol och 250 mikrogram noretisteronacetat per 24 timmar.

Hjälpämnen: Kisel-häftmassa, Akryl-häftmassa, Povidon, Oljesyra, Dipropylenglykol

Plåsterfilmen består av polyesterlaminat. Skyddsfilmen är en polyesterfilm belagd med fluorpolymer.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för estradiol är framtagen av företaget Bayer för Allurene® , Angemin® , Climara, Climara® , Climodien® , Progynon® , Qlaira

Miljörisk: Användning av estradiol har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Estradiol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Estradiol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Estradiol valerate, estradiol hemihydrate, polyestradiol phosphate
Estradiol valerate is an ester of estradiol. Estradiol hemihydrate is estradiol containing one molecule of water per molecule estradiol. Polyestradiol phosphate is a polymer prodrug of estradiol, which is metabolized to estradiol. The biological active moiety of these

compounds is 17β-estradiol. Therefore, the classification is based on estradiol.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

In order to normalize the different estradiol esters on estradiol units, all sales volumes are adjusted to estradiol based on molecular weight. For polyestradiol phosphate the molecular weight of one unit estradiol phosphate is used.

Molecular weight, normalization factor estradiol

Estradiol	272.4 g/Mol	--
Estradiol valerate	356.5 g/Mol	0.76
Estradiol hemihydrate	562.8 g/Mol	0.48
Polyestradiol phosphate	370.4 g/Mol	0.74

$$\text{PEC} = 0.0036 \mu\text{g/L}$$

Where:

$A = [18.5520847 \text{ kg} \cdot 0.76 =] 14.099584 \text{ kg}$ (estradiol valerate) +
 $[19.45314398 \text{ kg} \cdot 0.48 =] 9.337509 \text{ kg}$ (estradiol hemihydrate) +
 $[0.46376 \text{ kg} \cdot 0.74 =] 0.3431824 \text{ kg}$ (polyestradiol phosphate) =
23.780275 kg normalized on estradiol (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

$R = 0 \%$ removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 9 \cdot 10^6$

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200$ (ECHA default) (1)

$D = \text{factor for dilution of wastewater by surface waterflow} = 10$ (ECHA default) (1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

(All studies were performed with estradiol as active moiety in estradiol-esters such as valerate or hemihydrate).

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC50 /72 h (growth inhibition, growth rate) = $>3100 \mu\text{g/L}$ (as estradiol) (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC /21 days (reproduction) = $\geq 139 \mu\text{g/L}$ (NOEC, reproduction, mortality (guideline FDA TAD 4.09) (3)

Fish:

Acute toxicity (Rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*)

LC50 /96 h (mortality) = $>500 \mu\text{g/L}$ (guideline FDA TAD 4.11) (4)

Chronic toxicity (fathead minnow *Pimephales promelas*) (extended development test: hatching, survival, growth, secondary sexual characteristics, histology) (EPA FIFRA Subdev. E,72-5, with modifications)

NOEC growth, 52 days = $0.008 \mu\text{g/L}$ (5)

Chronic toxicity (medaka *Oryzias latipes*) (2 generation test: fertility/fecundity (F0), hatching, survival, growth, sexual development (F1))

NOEC fertility (F0), 59d = $0.0029 \mu\text{g/L}$ (6)

PNEC = $0.00029 \mu\text{g/L}$ (Lowest chronic NOEC fish = $0.0029 \mu\text{g/L}$; AF 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: $0.0036/0.00029 = 12.4$, i.e. $PEC/PNEC > 10$ which justifies the phrase "Use of estradiol (including esters) has been considered to result in high environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable, but significant mineralization.

Estradiol was studied for aerobic biodegradability in water in three different CO₂ evolution tests. In one test, biodegradation was studied according to OECD method 301B (7). Estradiol was introduced into the test system at concentrations of 10 mg/L. In two other tests, the degradation was studied according to FDA TAD method 3.11(8)(9). In the latter, two concentrations (1 and 10 mg/L) were tested. In all assays, estradiol was degraded to more than 60 % after 28 days. However, degradation proceeded too slowly to formally classify the compound as being readily biodegradable.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Estradiol is hydrolytically stable (10).

Due to the high mineralization rate in the ready biodegradability test, the phrase estradiol (as valerate or hemihydrate) is slowly degrading in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log P_{OW} 4.0 (HPLC method, FDA TAD 3.02) (11).

A bioaccumulation study was performed with ^{14}C labeled estradiol (12). Twenty fish were exposed to ^{14}C labeled estradiol and additionally 40 to the dilution water (tap water) for a period of 22 days. Additionally, the fish was depurated over a period of 8 days. The test substance solution was delivered continuously to the tanks. The nominal concentration of estradiol in the water was 276 ng/L. The concentration of the test substance in the fish and in the water was determined through both phases of the test. The ^{14}C concentration in the fish was analyzed by liquid scintillation after oxidative degradation of the fish in samples taken on day 4, 6, 10, 14, 21, 24, 26, and 30. The ^{14}C concentration in the water was analyzed by liquid scintillation in samples taken at the same time points.

The bioconcentration factor in fish (BCF_{ss}) was calculated as the ratio of the mean values of the ^{14}C concentration in fish and in water.

The BCF_{ss} was 108.8 (normalized to 6 % lipid: 85.9). The uptake rate constant (k₁) was 1.1, the depuration rate constant (k₂) was -2.2. The DT₅₀ for depuration was determined with 3.2 days, indicating a rapid turnover of estradiol. This was expected, since estradiol is an endogenous hormone metabolized rapidly during normal physiological processes.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log P_{OW} was 4.0 but the BCF was 109 (86 normalized on 6 % fat), the trigger of a BCF of 500 was not exceeded. Therefore, the substance was considered to have a low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Estradiol valerate is readily cleaved into estradiol and valeric acid. Estradiol undergoes the same metabolic pathways as endogenous estrogen, i.e. it is further metabolized into the major metabolites estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (13), (14), (15).

PBT/vPvB assessment

Estradiol is not PBT/vPvB, because the threshold of a BCF of 2000 was not exceeded.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
2. Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020260, report no. A30506 (2006)
3. Reproduction and chronic immobilization study of estradiol in *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX96156, report no. AQ94 (2001)
4. Acute toxicity of 17 β -estradiol with the rainbow trout. Experimental Toxicology, Schering AG, study no TX95070, report no A05662 (2001).
5. 17 β estradiol - Extended early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*). Experimental Toxicology, Schering AG, report no. B945 (1999)

6. Seki M, Yokota H, Maeda M, Kobayashi K. Fish full lifecycle testing for 17 β -estradiol on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 24, 1259-1266 (2005)
7. Study of aerobic biodegradability of estradiol. *Experimental Toxicology*, Schering AG, study no TX95270, report no A05658 (2001)
8. Study on the biodegradability of estradiol in the CO₂-evolution test (Modified Sturm-Test). *Experimental Toxicology*, Schering AG, study no TXST19970041, report no A05659 (2001)
9. Study of aerobic biodegradability of estradiol. *Experimental Toxicology*, Schering AG, study no TX96181, report no A05814 (2001)
10. Estradiol/ZK 5018/Report on physicochemical properties/Rate of hydrolysis. *General Physical Chemistry*, Schering AG, study no 0353, report no N408 (2001)
11. Estradiol/ZK5018/Report on physicochemical properties/Water solubility/N-octanol/water partition coefficient. *General Physical Chemistry*, Schering AG, study no 2966, report no A02014 (2000)
12. Bioconcentration flow-through fish test with estradiol [BAY 86-5435 (14-C)]. *Non-clinical Drug Safety*, Bayer Schering Pharma AG, study no TOXT7082197, report no A52549 (2011)
13. Hobkirk, R, Mellor JD, Nilsen M: In vitro metabolism of 17 β -estradiol by human liver tissue. *Can J Biochem.* 53, 903-906 (1975). (1.6.1.3.1 Hobkirk et al. 1975)
14. Lievertz, R.W.: Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156, 1289-1293 (1987). (1.6.1.3.1 Lievertz 1987)
15. Slaunwhite, R.W, Kirdani, R.Y., Sandberg A.A.: Metabolic aspects of estrogens in man. In: Greep, R. O., Astwood, E. B.

(Eds.): Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female Reproductive System, part 1, Chapter 21, American Physiology Society, Washington DC, 1973, pp. 485-523.
(1.6.1.3.1 Slaunwhite et al. 1973)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras och transporteras kallt (2 ° - 8 °C). Får ej frysas.

Hållbarheten är 30 mån; 24 månader vid förvaring i kylskåp (2 ° - 8 °C) plus högst 6 månader vid förvaring vid högst 25 °C.

Plåstren ska förvaras i originalförpackningen (förseglat foliekuvert). Plåstren skall användas omedelbart efter att kuvertet öppnats.

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.

Förpackningsinformation

Depotplåster 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar runda med en yta på 16 cm²

24 styck påse, 427:94, F

8 styck påse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*