

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estring 7,5 mikrog / 24 timmar vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett ringformat vaginalinlägg innehåller 2 mg estradiolhemihydrat.
Ringens frisätter 7,5 mikrogram estradiol per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalinlägg.

Produktbeskrivning: Genomskinlig, elastisk silikonring med en vit kärna som innehåller hormon. Ringens ytterdiameter är 55 mm, tvärgående diameter är 9 mm och diameter av kärnan som innehåller hormonet är 2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vaginal atrofi orsakat av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Estring är ett endast östrogen innehållande ringformat vaginalinlägg för vaginal användning. Ringen frisätter jämnt en liten mängd estradiol (7,5 mikrogram / 24 timmar) under minst 90 dagar.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se också avsnitt 4.4). Den maximala rekommenderade tiden för kontinuerlig behandling är 2 år.

För östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området, såsom Estring, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.

Endast i fall av tidigare diagnostiserad endometriosis, ska kvinnor som är hysterektomerade rekommenderas tillägg av gestagen (se avsnitt 4.4).

Behandlingsstart

Behandlingen kan påbörjas när som helst för kvinnor som diagnostiserats med amenorré, som har långa intervaller mellan spontana menstruationer eller som byter från kontinuerlig kombinerad hormonersättningsprodukt till Estring.

Om kvinnan däremot byter från cyklisk eller kontinuerlig sekventiell kombinerad hormonersättningsprodukt till Estring ska användning av Estring påbörjas endast efter en bortfallsblödning när behandlingscykeln med den föregående produkten ha avslutats.

Administreringsätt

Ringens pressas till en oval form och införs så djupt som möjligt i vagina (se avsnitt 6.6). Ringen bäres kontinuerligt under tre månader för att därefter ersättas med en ny ring.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie-cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. koronarsjukdom, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Känd överkänslighet mot det aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska hormonersättningsbehandling (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.

Det finns endast begränsade uppgifter om risker associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus. 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:

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandling. 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 bör hon rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bilddiagnostiska studier som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda patientens kliniska behov.

Estring behandling passar inte för alla kvinnor. Den passar till exempel inte för kvinnor vars slida är kort och smal på grund av en tidigare operation eller atrofi eller för kvinnor med svår vaginella framfall som förhindrar ringen från att hållas på plats.

För att utesluta ulceration, infektion eller refraktär atrofisk vaginit ska dessutom grundliga undersökningar genomföras om patienten uppvisar symtom/tecken i form av onormal vaginal flytning, vaginalt obehag eller vaginal blödning. Mindre irritationssymtom är vanligen övergående.

Behandlingen ska avbrytas om kvinnan upplever ihållande eller svårt obehag på grund av användning av ringen eller om ringen rör sig för mycket i slidan. Behandlingen ska också avbrytas för patienter med tecken på lokal ulceration eller allvarlig inflammation på grund av refraktär atrofisk vaginit.

Vaginal infektion ska behandlas på lämpligt sätt. Vid systemisk behandling kan behandlingen med Estring fortsättas utan avbrott. Man bör dock överväga att avlägsna Estring om patienten använder någon annan produkt som administreras vaginalt.

Det har förekommit fall att ringen fallit ut och att ringen har flyttat sig, i regel vid tarmtömning. Om patienten lider av förstoppning bör hon ta bort ringen före tarmtömningen. Kvinnan kan också vilja ta bort ringen i andra situationer, t.ex. före samlag.

Ringens har ibland fast sig vid vaginalväggen, vilket gjort det svårt att avlägsna ringen. I vissa fall har kirurgiskt avlägsnande av ringen krävts.

Estring kan vara olämplig för patienter som behandlas långvarig med kortikosteroider eller patienter som har tunn hud (t.ex. patienter med Cushings syndrom) eftersom de kan ha vaginal atrofi som inte svarar på östrogenbehandling.

Den farmakokinetiska profilen för Estring visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Estring är en HRT-produkt måste dock följande tas i beaktande, speciellt vid användning under lång tid eller upprepad användning.

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 särskilt dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estring:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- 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
- Kolelitias
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Den farmakokinetiska profilen för Estring visar att absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Därför är återfall eller försämring av ovan nämnda tillstånd mindre sannolikt i jämförelse med systemisk östrogenbehandling.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi och karcinom

Kvinnor med intakt livmoder som har onormal vaginalblödning av okänd etiologi eller kvinnor med intakt livmoder som tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas särskilt noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Estring påbörjas.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och karcinom ökad när enbart systemisk östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor som behandlades med enbart systemiskt östrogen varierar mellan 2 till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos. Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

För östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, såsom Estring, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.

Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (mer än ett år) eller upprepad behandling är inte fastställt. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller karcinom speciellt ska uppmärksammas.

Generellt ska hormonersättningsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad allmän, inklusive gynekologisk, undersökning. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan bl.a. inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Patienten ska uppmanas att kontakta läkare om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen med Estring.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshårdar. Därför tillråds försiktighet vid användning till kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, speciellt om det finns kvar endometriosis.

*Följande risker har förknippats med **systemisk HRT** och gäller i mindre utsträckning östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

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 systemisk HRT innehållande enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

WHI-studien (Women's Health Initiative study) fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats 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.

Överrisken blir påtaglig inom några få års användning men återgår till ursprungsnivån inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

HRT, speciellt kombinationsbehandling med östrogen-gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar systemisk HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiskt belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydligt inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Venös thromboembolisk sjukdom (VTE)

Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av 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 kontraindicerad för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre 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 hormonersättningsterapi 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 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) 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 påbörjas ska produkten sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

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

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart systemiskt östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med enbart systemiskt östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

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

Exogena östrogener kan framkalla eller förvärra symtom på angioödem, särskilt hos patienter med hereditärt angioödem.

Patienter med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogenersättningsterapi och annan hormonersättningsterapi eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som har lett till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till patienter med detta tillstånd.

Sambandet mellan hypertriglyceridemi och lokal vaginal behandling med låg dos östrogen är inte känt.

Östrogener ökar mängden tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon i blodet, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T₄-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T₃-nivåer (mätt med RIA). T₃-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökande nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T₄ och fritt T₃ är opåverkade. Andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och

könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider i blodet. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa₁-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2) kan resultera i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid användning av orala hormonprodukter.

Patienter med terminal njursjukdom ska övervakas noga då plasmakoncentrationen av den aktiva substansen i Estring troligen stiger hos dessa patienter.

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.

I några sällsynta fall har man observerat benigna, och i ännu sällsyntare fall maligna, levertumörer som har lett till enstaka fall av livshotande intraabdominell blödning hos patienter som har använt liknande hormoner som finns i Estring. Vid svår buksmärta, förstörd lever eller tecken på intraabdominell blödning hos patienten bör möjligheten av en levertumör övervägas i differentialdiagnosen.

Behovet av orala diabetesläkemedel eller insulin kan ändras till följd av påverkan på glukostolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta interaktioner kommer att inträffa med Estring. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

Metabolismen av systemiska östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare, 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Estring är indicerat för användning efter menopausen. Estring ska inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Estring, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med östrogen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estring ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att Estring skulle ha någon skadlig effekt på uppmärksamhet och koordinationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Estradiolring för vaginal användning tolereras vanligen väl. I de två kontrollerade pivotala studierna 5,4 % av patienterna som använde estradiolring och 3,9 % av patienterna som använde vaginalkräm med konjugerade östrogener avbröt behandlingen på grund av en biverkning. De vanligaste orsakerna till att behandlingen med estradiolring avbröts var vaginalt obehag och gastrointestinala symtom.

Biverkningar associerade med estradiol är relativt mindre vanliga och om de uppträder är de oftast milda och övergående. En del av symtomen, såsom vaginal irritation, urinvägsinfektion, urogenital klåda, vulvovaginal infektion och kraftig svettning, uppträder dock oftare hos obehandlade, postmenopausala kvinnor.

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar som rapporterats efter marknads godkännande har märkts med en asterisk (*).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1\ 0000$ - $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner		Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, sinuit, vaginit, genital candidiasis			
Immunsystemet			Överkänslighet		
Psykiska störningar		Sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk			
Blodkärl		Värmevallningar			
Magtarmkanalen		Buksmärta, smärta i nedre delen av buken, abdominellt obehag och anorektalt obehag, illamående			
Hud och subkutan vävnad		Generaliserad klåda, hyperhidros			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artropati (inklusive artralgi, artrit, osteoartrit), ryggsmärta			
Njurar och urinvägar		Obehag i urinblåsan			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Leukorré	Vulvovaginalt obehag, vaginal blödning, vaginal irritation/vaginalt obehag, urogenital klåda, bröstsymtom		Vaginala erosioner/vaginal sår*	Vaginal adhesion (se avsnitt 4.4)*

		(inklusive svullnad i bröstet, bröstförstoring, bröstsmärta)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Influensaliknande symtom			

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning för östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblad risk för att få bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling av 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 avsnitt 4.4).
- Resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (Women's Health Initiative Study, WHI) och från den största epidemiologiska studien (Million Women Study, MWS) presenteras nedan.

MWS-studien – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Extra fall per 1 000 kvinnor under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT*	Relative risk #	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart östrogen			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Kombination av östrogen-gestagen			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder.
Övergripande relative risk. Denna är inte konstant utan ökar med ökande användningstid.
Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt
CI = konfidensintervall.

WHI-studier i USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Ytterligare fall per 1 000 kvinnor som fick HRT under 5 år (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) *
Konjugerade östrogener + MPA (östrogen + gestagen)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

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

‡ När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade kvinnor.

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 % CI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som har tagit 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 diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla VTE (djup ventrombos eller lungemboli). Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året med 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 kvinnor som använt HRT (95 % CI)
Enbart oralt östrogen			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombination av oralt östrogen och gestagen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie av kvinnor utan livmoder

CI = konfidensintervall

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Användning av systemisk HRT är associerat med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användningen av HRT.

Den relativa risken är inte beroende av ålder eller av 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-studier 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 under en 5 årsperiod (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan ischemisk stroke och hemorragisk stroke
CI = konfidensintervall

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med systemisk östrogen-gestagen-behandling.

- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-plats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Registret för läkemedelsbiverkningar

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Estring är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolikt, men om det uppträder, är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA03

Estring är ett vaginalinlägg som frisätter cirka 7,5 mikrogram 17-beta-estradiol / 24 timmar i tre månader. Estradiolringen lämpar sig endast för behandling av urogenitala besvär orsakade av östrogenbrist. Dess farmakokinetiska profil visar att den inte är lämplig för behandling av postmenopausala besvär (t.ex. vasomotoriska symtom) som kräver en systemisk östrogendos. Den är inte heller lämplig för prevention av benskörhet. Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är välkänd då den motsvarar endogent humant estrogen som bildas i äggstockarna och i viss utsträckning i binjurerna. Estradiol går in i cellerna och binder till östrogenreceptorerna i kärnan. Där inducerar det, exempelvis, proteinsyntesen som behövs för celltillväxten.

Viktiga målorgan för östrogen är bland annat livmodern, vaginan och urinröret. Östrogen påverkar deras slemhinne- och muskler.

Estradiol och andra östrogener är kända för att öka antalet uretrala α -adrenoceptorer, uretral kontraktilitet som induceras av noradrenalin och antalet uterina α - och β -adrenoceptorer. Det finns också rapporter om att även låga estradioldoser signifikant ökar det uretrala och genitala blodflödet.

Estradiol som frisätts från ringen har lokala urogenitala effekter: det hämmar och minskar postmenopausala symtom som orsakas av östrogenbrist i dessa organ. Behandling med Estring återställer såväl vaginalt pH till premenopausal nivå som vaginalt och uretralt epitels histologi och fysiologi till premenopausal status. Då Estring frisätter en mycket låg och konstant mängd estradiol orsakar det inte systemiska biverkningar såsom ökad nivå av könshormonbindande globulin (SHBG) eller alfa₂-PAG (Pregnancy Zone Protein). Teoretiskt borde den därför inte orsaka tillväxt av livmodersslemhinnan. Estring kan användas kontinuerligt utan tillägg av gestagen och inga blödningar uppträder under behandlingen.

Estring förväntas orsaka lokal ökning av estradiolkoncentrationen i målvävnaderna, trots att plasmakoncentrationen samtidigt är mycket låg och konstant.

Behandling av symtom på vaginal östrogenbrist: vaginalt applicerat östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi som orsakas av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en kort första topp är frisättningen av estradiol från Estring konstant (7,5 mikrogram / 24 timmar) enligt Ficks lag minst 90 dagar. På grund av den initiala frisättningstoppen ökar estradiolkoncentrationen i plasma med cirka 200 pmol/l inom tre timmar. Estradiolkoncentrationen i plasma sjunker därefter snabbt och konstant koncentration uppnås efter 2–3 dagar. Denna koncentration upprätthålls vid ungefär 20–30 pmol/l under hela den återstående behandlingstiden. Koncentrationerna är avsevärt lägre än koncentrationerna hos kvinnor i fertil ålder under den tidiga follikulära fasen.

Estradiol metaboliseras främst i levern. De huvudsakliga metaboliterna är östriol, östron och dess konjugaten. Halveringstiden för estradiol är 1–2 timmar. Metabolisk plasmaclearance är 450–625 ml/min/m². Metaboliterna utsöndras i huvudsak via njurarna som glukuronider och sulfater. Östrogen genomgår också enterohepatisk cirkulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En av de väldokumenterade biverkningarna av hormonersättningsterapi med östrogen är stimulering av celltillväxt som leder till proliferation av livmodersslemhinnan. Lokal behandling med Estring ger dock en mycket låg och konstant estradiolkoncentration som inte bör ha sådan effekt. Likaså anses risken för systemiska biverkningar i andra organ och vävnader vara låg.

Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever.

Silikonelastomer i Estring

Silikonelastomerens biologiska säkerhet har studerats i talrika *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Silikonelastomeren var icke-toxisk i *in vitro*-tester och pyrogenfri, icke-irriterande och icke-sensibiliserande i kortvariga *in vivo*-tester. Långvarig implantation ledde till inkapsling liknande det negativa kontrollämnet (polyetylen) som användes i testet i enlighet med USP. Silikonelastomeren orsakade inte toxiska reaktioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Silikonelastomer
Flytande silikon (polydimetylsiloxan-dimetylvinylnpolymer)
Bariumsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En ring är individuellt förpackad i en rektangulär värmeförseglad påse av polyetylen/A1/LDPE och i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för patienten om insättning och uttagning av Estring

Insättning:

- Stå med en fot på en stol eller ligg på rygg i sängen med särade och böjda ben.
- Pressa ihop inlägget till en oval.
- För in inlägget så långt upp i slidan som möjligt.

Uttagning:

- Stå med ena foten på en stol.
- För in ett finger i slidan och ta tag i inlägget.
- Dra ut inlägget.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11352

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.1.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 30.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.3.2020