

24. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Estrokad, vagitorier**

**0. D.SP.NR.**

 28143

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Estrokad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 vagitorie indeholder 30 mikrogram estriol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert vagitorie indeholder maksimalt 0,008 mg butylhydroxytoluen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Vagitorier

Hvide, homogene vagitorier.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lokal behandling af vaginale symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

I de første 3 uger af behandlingen administreres et vagitorie daglig. Derefter anbefales en vedligeholdelsesdosis på 1 vagitorie to gange ugentlig.

Ved initiering og fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer, bør den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

For østrogenpræparater til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering over for østrogenet er meget lav, anbefales det ikke at tilføje et progestagen (men se pkt. 4.4).

Administration

Vagitoriet anbringes dybt inde i skeden og helst om aftenen før sengetid.

Glemt dosis

* + - Under daglig anvendelse i de første 3 uger af behandlingen:

Hvis en glemt dosis først opdages næste dag, bør den ikke erstattes. Det normale doseringsskema bør følges.

* + - Under anvendelse to gange ugentlig:

 Hvis administration af lægemidlet er glemt på en planlagt dato under vedligeholdelsesbehandlingen to gange ugentlig, bør den glemte dosis administreres så hurtigt som muligt.

**4.3 Kontraindikationer**

* + - Kendt, tidligere eller mistanke om brystcancer;
		- Kendt eller mistanke om østrogenafhængige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer);
		- Udiagnosticeret genital blødning;
		- Ubehandlet endometriehyperplasi;
		- Tidligere eller aktuel venøs tromboembolisme (dyb venetrombose, lungeemboli, se pkt 4.4)
		- Kendt trombofil sygdom (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombininsufficiens, se pkt. 4.4);
		- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina pectoris, myokardieinfarkt);
		- Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertallene ikke er normaliseret;
		- Porfyri
		- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer bør HRT kun initieres for symptomer, som har negativ indvirkning på livskvaliteten. I alle tilfælde bør der mindst en gang om året foretages en grundig vurdering af risici og fordele, og HRT bør kun fortsætte så længe fordelen opvejer risikoen.

Evidens vedrørende risici ved behandling af præmatur menopause med HRT er begrænset. På grund af den lave absolutte risiko hos yngre kvinder kan benefit/risk-forholdet hos disse kvinder være mere gunstigt end hos ældre kvinder.

Estrokad må ikke kombineres med østrogenpræparater til systemisk behandling, da sikkerhed og risici med de østrogenkoncentrationer, der nås ved kombinationsbehandling, ikke er undersøgt.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før HRT initieres eller genoptages, bør der optages en komplet personlig og familiær anamnese. Lægeundersøgelsen (herunder bækken og bryst) bør baseres på anamnesen, kontraindikationerne samt advarsler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales regelmæssige undersøgelser, hvis hyppighed og karakter tilpasses den enkelte kvinde. Kvinderne bør underrettes om, hvilke forandringer i deres bryster, lægen eller sundhedspersonalet bør oplyses om (se ”Brystcancer” nedenfor). Undersøgelser, herunder relevante billeddiagnosticeringsværktøjer, f.eks. mammografi, bør foretages i overensstemmelse med gældende screeningspraksis og tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Vaginale infektioner bør behandles med passende medicinsk behandling, før behandling med Estrokad initieres.

Tilstande, der kræver overvågning

Patienten bør overvåges nøje, hvis en eller flere af følgende tilstande er til stede og/eller har været til stede tidligere, eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det bør tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med Estrokad, især:

* + - Leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose;
		- Risikofaktorer for tromboemboliske tilstande (se nedenfor);
		- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. arvelig brystcancer i den nærmeste familie;
		- Hypertension;
		- Leversygdomme (f.eks. leveradenom);
		- Diabetes mellitus med eller uden vaskulær involvering;
		- Galdesten;
		- Migræne eller (kraftig) hovedpine;
		- Systemisk lupus erythematosus (SLE);
		- Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor);
		- Epilepsi;
		- Astma;
		- Otosklerose.

Årsager til ø jeblikkelig seponering af behandling

Behandlingen bør seponeres, såfremt en kontraindikation konstateres og i følgende situationer:

* + - Icterus eller svækkelse af leverfunktion;
		- Signifikant blodtryksstigning;
		- Nye anfald af migrænelignende hovedpiner;
		- Graviditet.

Endometriehyperplasi og karcinom

Der er ikke konstateret en forhøjet risiko for endometriehyperplasi eller cancer i uterus i forbindelse med vaginal behandling med estriol.

Hos kvinder med en intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karcinom øget, når systemiske østrogener administreres alene i længere perioder.

For østrogenpræparater til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering over for østrogenet er meget lav, anbefales det ikke at tilføje et progestagen.

Den endometriale sikkerhed ved langtidsbrug (mere end et år) eller gentagen brug af lokalt, vaginalt administreret østrogen er usikker. Derfor bør behandlingen evalueres mindst én gang årligt, hvis den gentages.

Stimulering med østrogen alene kan føre til præmalign eller malign transformation i det residuelle endometriose-foci. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed, når dette præparat anvendes til kvinder, som har gennemgået en hysterektomi på grund af endometriose, især hvis det er kendt, at de har residuel endometriose.

Hvis der forekommer blødning eller pletblødning på noget tidspunkt under behandlingen, bør årsagen hertil undersøges, f.eks. med endometriebiopsi, for at udelukke endometriel malignitet.

*De følgende risici er blevet forbundet med* ***systemisk*** *HRT, og gælder i mindre grad for østrogenpræparater til vaginal applikation, hvor den systemiske eksponering over for østrogenet er meget lav. De bør imidlertid overvejes i tilfælde af langvarig eller gentagen brug af dette præparat.*

Brystcancer

Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på, at der ikke er nogen øget risiko for brystcancer hos kvinder, der ikke tidligere har haft brystcancer, og som tager en lav dosis vaginalt administrerede østrogener. Det er ukendt, om en lav dosis vaginale østrogener stimulerer recidiv af brystkræft.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager **systemisk** HRT med østrogen alene. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter behandlingsophør.

Venøs tromboemboli

**Systemisk** HRT er forbundet med en risikoforøgelse på 1,3‑3 gange for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Det er mere sandsynligt, at en sådan hændelse forekommer i det første år med HRT end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofili-lidelser har en øget risiko for VTE, og behandling med HRT øget muligvis denne risiko. Derfor er HRT kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Alment accepterede risikofaktorer for VTE inkluderer brug af østrogener, høj alder, større operative indgreb, langvarig immobilisering, svær overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus omkring åreknuders mulige rolle i VTE.

Som hos alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forebygge VTE efter operation. Ved langvarig immobilisering efter en elektiv operation, anbefales det at stoppe HRT midlertidigt 4-6 uger før operationen. Behandlingen bør ikke genoptages, før kvinden er fuldstændig mobiliseret.

Hos kvinder, der ikke har VTE i anamnesen, men som har en slægtning i den nærmeste familie med trombose i en ung alder i anamnesen, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende dennes begrænsninger (kun en del af de trombofile defekter identificeres ved screening).

Hvis der identificeres en trombofil defekt, der adskiller sig fra trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.

Hos kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulationsbehandling, kræver brug af HRT en nøje overvejelse af fordele og risici ved behandlingen.

Hvis VTE opstår efter påbegyndt behandling, skal behandlingen stoppes. Patienterne skal opfordres til straks at kontakte deres læge, hvis de bliver opmærksomme på eventuelle tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselig smerte i brystet, dyspnø).

Koronar arteriesygdom

*Østrogen alene*

Randomiserede, kontrollerede data viste ikke en øget risiko for koronar arteriesygdom hos hysterektomerede kvinder, der behandles med **systemisk** østrogen alene.

Iskæmisk apopleksi

Behandling med **systemisk** østrogen alene er forbundet med en øget risiko for apopleksi på op til 1,5 gange. Den relative risiko ændrer sig ikke med alderen eller længden af tidsperioden efter menopausen. Eftersom risikoen for apopleksi ved *baseline* i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, der bruger HRT, imidlertid med alderen (se pkt. 4.8).

Andre forhold

Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med hjerte- eller nyresygdomme skal derfor omhyggeligt overvåges.

Kvinder med eksisterende hypertriglyceridæmi skal overvåges nøje ved østrogen- eller hormonsubstitutionsbehandling, da der er rapporteret om sjældne tilfælde af stor øgning af plasmatriglycerider, hvilket har medført pancreatitis i forbindelse med østrogenbehandling af kvinder med denne lidelse.

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært og erhvervet

angioødem.

Østrogener forhøjer thyroideabindende globulin (TBG), der medfører øgning af de samlede cirkulerende thyroideahormoner målt ved proteinbundet jod (PBI), T4‑niveauer (ved kolonne- eller radioimmunoassay) eller T3‑niveauer (ved radioimmunoassay). T3‑resin‑optagelse mindskes, hvilket afspejler det forhøjede TBG. Frie T4- og T3‑koncentrationer er uændrede. Andre bindende proteiner kan være forhøjet i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), der medfører en øgning af henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønssteroider. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uændrede. Andre plasmaproteiner kan være øget (angiotensin/reninsubstrat, alfa‑I‑antitrypsin, ceruloplasmin).

Brugen af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegyndte behandling efter 65 års alderen med kontinuerlig, kombineret HRT eller HRT med østrogen alene.

Bemærk

Estrokad kan ikke anvendes som svangerskabsforebyggelse.

Hjælpestoffet butylhydroxytoluen kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem) og irritation af øjne og slimhinder.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af den vaginale administration og minimale systemiske absorption er det usandsynligt, at det vil opstå klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med Estrokad. Interaktioner med andre lokalt applicerede vaginalbehandlinger skal imidlertid overvejes.

Hvis Estrokad bruges samtidig med kondomer, der er lavet af latex, kan det nedsætte trækstyrken og dermed forringe sikkerheden af kondomer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Anvendelse af Estrokad er ikke indiceret under graviditet. Hvis kvinden bliver gravid under behandling med Estrokad, bør behandlingen seponeres øjeblikkeligt.

Resultaterne af de fleste hidtidige epidemiologiske studier vedrørende utilsigtet fostereksponering for østrogener tyder ikke på nogen teratogen eller føtotoksisk effekt. Der foreligger dog ingen kliniske data vedrørende føtal eksponering efter vaginal administration af estriol. På grund af de høje estriolkoncentrationer under en human graviditet anses den føtale eksponering for estriol ved anvendelse af lavdosisvagitorier for ubetydelig.

Amning

Estrokad er ikke indiceret under amning. Det er dog usandsynligt, at meget lave doser af vaginalt administreret estriol vil påvirke amningen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Estrokad påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I starten af behandlingen, hvor de vaginale epitellag stadig er atrofiske, kan der forekomme lokal irritation i form af en følelse af varme, smerte og/eller kløe, men bivirkningerne er ofte milde og forbigående.

De rapporterede bivirkninger er klassificeret i henhold til hyppighed:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Almindelige(≥ 1/100 til < 1/10) | Ikke almindelige(≥1/1.000 til < 1/100) |
| Mave-tarm-kanalen |  | anorektalt ubehag |
| Nyrer og urinveje | dysuri |  |
| Det reproduktive system og mammae | vulvovaginal brænden, pruritus og smerte | vaginalt udflåd |

Klasseeffekter forbundet med systemisk HRT

*De følgende risici er blevet forbundet med systemisk HRT, og gælder i mindre grad for østrogenpræparater til vaginal applikation, hvor den systemisk eksponering over for østrogener meget lav.*

Ovariecancer

Brug af **systemisk** HRT er blevet forbundet med en let øget risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier viste en øget risiko for ovariecancer hos kvinder, der får systemisk HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43; 95 % CI 1,31‑1,56). For kvinder i alderen 50‑54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. For kvinder i alderen 50‑54 år, der ikke tager HRT, vil ca. 2 ud af 2.000 kvinder blive diagnosticeret med ovariecancer over en 5‑års periode.

Risiko for venøs tromboemboli

**Systemisk** HRT er forbundet med en 1,3‑3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Det er mere sandsynligt, at en sådan hændelse forekommer i det første år med HRT (se pkt. 4.4). Resultaterne fra WHI‑studierne er angivet nedenfor:

**WHI‑studier – yderligere risiko for VTE ved mere end 5 års brug**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval(år) | Incidens pr. 1.000 kvinder i placebo‑armen over en 5‑årig periode | Risikoforhold & 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT |
| Oralt østrogen alene\* |
| 50‑59 | 7 | 1,2 (0,6‑2,4) | 1 (-3‑10) |

\* *Studie hos kvinder uden uterus*

Risiko for iskæmisk apopleksi

Brug af **systemisk** HRT er forbundet med en øget relativ risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gang. Risikoen for hæmoragisk apopleksi øges ikke under brug af HRT.

Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom risikoen for apopleksi ved *baseline* i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, der bruger HRT, med alderen (se pkt.4.4).

**WHI‑studier samlet set – yderligere risiko for iskæmisk apopleksi\*\* ved mere en 5 års brug**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval(år) | Incidens pr. 1.000 kvinder i placebo‑armen over en 5‑årig periode | Risikoforhold & 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT, over en 5‑årig periode |
| 50‑59 | 8 | 1,3 (1,1‑1,6) | 3 (1‑5) |

*\*\* Der blev ikke differentieret mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi.*

Der blev rapporteret andre bivirkninger i forbindelse med **systemisk** østrogen‑/progestagenbehandling:

* + - Sygdom i gældeblæren;
		- Hud og subkutane væv: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura;
		- Mulig demens i alderen over 65 år (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksiciteten for estriol er meget lav. Overdosering af Estrokad ved vaginal applikation er meget usandsynlig. Symptomer i tilfælde af utilsigtet indtagelse af en høj dosis er kvalme, opkastning og vaginal blødning hos kvinder. Der er ingen kendt antidot. Der bør om nødvendigt iværksættes symptombehandling.

**4.10 Udlevering**

 HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Naturlige og semisyntetiske østrogener, usammensatte. ATC-kode: G 03 CA 04.

Det aktive indholdsstof, semisyntetisk estriol, er kemisk identisk med humant estriol, som produceres naturligt i kroppen. Vaginalt appliceret estriol lindrer symptomerne på vaginal atrofi, som skyldes østrogenmangel hos postmenopausale kvinder. I stedet for en atrofisk celleprofil findes der hovedsageligt intermediære celler og et stigende antal superficielle celler i vagina; inflammatoriske tilstande forsvinder, og genopretningen af Lactobacillus-floraen (Doderleins bacil) i vagina understøttes.

Estrokads overlegne virkning i forhold til placebo ved lokal behandling af vaginal atrofi er påvist i et randomiseret dobbeltblindet klinisk studie med 438 postmenopausale kvinder. Intravaginal administration af Estrokad i lav dosis resulterede i en signifikant forbedring af de objektive effektvariabler (vaginalt modningsindeks, vaginal pH) samt i en betydelig lindring af subjektive symptomer (mest generende symptomer) efter 12 ugers behandling (p‑værdi < 0,001 for alle tre parametre).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos postmenopausale kvinder med diagnosen vaginal atrofi for at undersøge omfanget af systemisk eksponering for estriol fra Estrokad. Behandlingen blev administreret vaginalt en gang dagligt i 21 dage. En enkelt dosis på 30 mikrogram estriol øgede middelpeak­plasmakoncentrationen (Cmax) af estriol til 42,11 pg/ml en time efter dosering. 12 timer efter administration var estriolkoncentrationen faldet til under 5 pg/ml (LLoQ) hos alle patienter. Efter daglig behandling i 21 dage var peakkoncentrationen 11,9 pg/ml to timer efter dosering. Denne værdi holder sig inden for området for postmenopausale estriolkoncentrationer i plasma. Den gennemsnitlige koncentration (Cav) efter multipel dosering var 2,2 pg/ml.

I plasma er ca. 8 % af estriolet frit, 91 % er bundet til albumin og 1 % til SHBG.

Biotransformation

Metabolismen i leveren fører hovedsageligt til glucuronider og sulfater.

Elimination

Estriol udskilles hovedsageligt i konjugeret form via nyrerne og en lille brøkdel via galden.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Østrogenernes toksikologiske egenskaber er velkendte. Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet ud over den, som allerede er nævnt i andre punkter i dette produktresumé.

Der foreligger ingen prækliniske data for vaginal administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Butylhydroxytoluen

Glycerolmono/bis [(Z‑R)‑12-hydroxyoctadec‑9‑enoat]

Hårdt fedt

Macrogolcetostearylether

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium‑/laminerede PE strips med vagitorier pakket i papæske.

Pakningsstørrelser: 10, 15, 20, 24 og 30 vagitorier.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

DR. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH

Rigistrasse 2

D-12277 Berlin

Tyskland

**Repræsentant**

CampusPharma AB

Erik Dahlbergsgatan 14

411 26 Gøteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49898

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 31. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. april 2023