

7. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Oestablet, filmovertrukne tabletter 2 mg**

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

33703

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oestablet

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder estradiolhemihydrat svarende til 2 mg estradiol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 mg filmovertrukket tablet indeholder 58,07 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Blå, filmovertrukne, runde, bikonvekse præget med ”E2” på den ene side. Diameter 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

• Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

• Forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder med øget risiko for fremtidige frakturer, som er intolerante over for eller kontraindiceret for andre lægemidler, der er godkendt til forebyggelse af osteoporose.

Oestablet er specielt beregnet til hysterektomerede kvinder, som derfor ikke behøver kombineret østrogen/gestagen behandling. Hos kvinder med en intakt uterus skal dette lægemiddel kombineres med et passende gestagen.

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dette er et rent østrogen produkt til hormonsubstitutionsbehandling.

Tabletterne administreres oralt, en tablet dagligt uden afbrydelse. Ved initiel og kontinuert behandling af menopausale symptomer, bør den laveste effektive dosis og det korteste tidsrum anvendes (se også pkt. 4.4).

Hvis tolerancen ikke er tilfredsstillende, kan et skifte til en lavere dosis af estradiol være indiceret. En daglig dosis på 1-2 mg estradiol tillader sædvanligvis forebyggelse af knoglemineraltab; højere doser anvendes derfor generelt ikke til langsigtet forebyggelse af osteoporose.

*Kvinder med uterus*

Hos kvinder med intakt uterus som har amenorrhoea og som skal skifte fra sekventielt HRT, kan behandling påbegyndes på femte menstruationsdag og kun kombineret med et gestagen i mindst 12‑14 dage per måned/28-dages cyklus. Hvis der er skiftet fra en kontinuerlig-kombinations HRT, kan denne behandlingen, kombineret med et gestagen, påbegyndes en hvilken som helst dag. Typen og dosis af gestagen skulle forebygge en østrogeninduceret endometrie-hyperplasi (se også pkt. 4.4).

*Kvinder uden uterus*

Med mindre der foreligger en tidligere diagnose på endometriose, er det ikke anbefalet at give gestagen til hysterektomerede kvinder. Hos kvinder uden intakt uterus, kan behandling påbegyndes en hvilken som helst dag.

Hvis patienten har glemt at tage en tablet, skal tabletten tages så hurtigt som muligt inden der er gået 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal den glemte tablet kasseres. Det at glemme en dosis kan forøge risikoen for gennembrudsblødning eller pletblødning.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Kendt, tidligere eller mistanke om brystcancer
* Kendt, tidligere eller mistanke om østrogenafhængige tumorer (f.eks. endometriecancer)
* Udiagnosticeret genitalblødning
* Ubehandlet endometriehyperplasi
* Aktuel eller tidligere venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli)
* Kendt trombofilisk sygdom (f.eks. protein C, protein S eller antitrombin insufficiens (se pkt. 4.4))
* Aktiv eller nyligt overstået arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
* Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertal endnu ikke er normaliserede
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer bør HRT kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og HRT bør kun fortsættes, så længe fordelen opvejer risikoen.

Da erfaring med behandling af kvinder med tidlig menopause (grundet ovarial skade eller ved kirurgi) er begrænset, er evidensen for risici associerede med HRT ved behandling af for tidlig menopause også begrænset. Imidlertid er niveauet af absolut risiko hos yngre kvinder dog så lavt, at balancen mellem fordele og risici muligvis vil være mere favorabel for disse kvinder end hos ældre kvinder.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før behandlingen med HRT startes eller genoptages bør der optages en komplet anamnese og indhentes oplysninger om familiær disposition. En fysisk undersøgelse (inklusive bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Rutinemæssig kontrol anbefales under behandlingen; hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinden bør lære hvilken slags forandringer i brysterne, som skal rapporteres til lægen eller sygeplejersken (se "Brystcancer" nedenfor). Undersøgelser, inklusiv relevante billeddannelses redskaber, f.eks. mammografi, bør foretages i henhold til gældende screening-praksis, og tilpasset den enkeltes behov.

Forhold som kræver overvågning

Hvis nogen af følgende tilstande er til stede, er forekommet for nylig og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten overvåges nøje. Der skal tages specielt hensyn til, at især følgende tilstande kan vende tilbage eller forværres under estradiolbehandling:

* Leiomyom (uterine fibroser) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboembolisk sygdom (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. forekomst af brystcancer i nær familie
* Hypertension
* Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
* Sukkersyge med eller uden vaskulære komplikationer
* Galdestenslidelser
* Migræne eller (stærk) hovedpine
* Systemisk lupus erythematosus
* Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosclerose.

Årsager til øjeblikkeligt ophør af behandlingen

Behandlingen bør ophøre såfremt en kontraindikation opdages eller i følgende tilfælde:

* Icterus eller nedsat leverfunktion
* Signifikant blodtryksforhøjelse
* Nye anfald af migrænelignende hovedpine
* Graviditet.

Endometriehyperplasi og karcinom

Hos kvinder med intakt uterus, øger langvarig behandling med østrogen alene risikoen for endometriehyperplasi og karcinom. Den rapporterede øgede risiko for endometriecancer hos brugere, der tager østrogen alene, varierer fra 2 til 12 gange større sammenlignet med ikke-brugere afhængigt af behandlingsvarighed og østrogendosis (se pkt. 4.8). Efter ophørt behandling kan risikoen forblive forhøjet i mere end 10 år.

Kombination med gestagen i mindst 12 cyklusdage forhindrer den ekstra risiko, der er associeret med HRT med østrogen alene hos ikke-hysterektomerede kvinder.

Gennembrudsblødning og pletblødning kan forekomme i løbet af de første måneder ved behandlingen af kvinder med intakt uterus. Hvis gennembrudsblødningen eller pletblødningen optræder under behandlingen eller vedvarer efter ophør af behandlingen, bør årsagen hertil undersøges. Dette kan inkludere endometriebiopsi for at udelukke malign endometriose.

Stimulation med østrogen alene kan medføre præmalign eller malign ændring af den resterende endometriose. Der skal overvejes et tilskud af gestagen til kvinder, som har fået hysterektomi pga. endometriose, hvis de har rester af endometriose-væv.

Brystcancer

Den overordnede evidens viser en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der får HRT med en kombination af østrogen og gestagen eller med østrogen alene. Denne risiko er afhængig af varigheden af HRT behandlingen.

WHI-studiet (the Women’s Health Initiative study) viste ingen forøgelse af risiko for brystcancer hos hysterektomerede kvinder der bruger østrogen alene HRT. Observations studier har hovedsaligt rapporteret en lille forøgelse af risikoen for at få diagnosticeret brystcancer som er lavere end hos dem der bruger østrogen-gestagen kombinationer (se pkt. 4.8).

Resultaterne af en stor metaanalyse viste, at den øgede risiko vil falde over tid efter behandlingsophør, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til baseline, afhænger af varigheden af den tidligere HRT-behandling. Hvis HRT-behandlingen blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller derover.

HRT, specielt kombineret østrogen-gestagen behandling, øger densiteten af brystvævet på mammografibilleder, hvilket vanskeliggør den radiologiske diagnostik af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer. Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering. Visse andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at langvarig brug af kombinations HRT-præparater kan være forbundet med en lignende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboemboli

HRT forbindes med en 1,3 til 3 gange forøget risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE) f.eks. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af sådanne tilfælde er mere sandsynlig i det første år af HRT behandlingen end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofile tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT kan forøge denne risiko yderligere. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, høj alder, omfattende kirurgi, vedvarende immobilisering, overvægt (BMI >30 kg/m2), graviditet/postpartum periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen concensus omkring sammenhængen mellem åreknuder og VTE.

Som for alle postoperative patienter bør omhyggelige profylaktiske forholdsregler tages i betragtning for at forhindre venøs trombose efter operation. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT behandlingen midlertidigt 4 til 6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er helt mobil.

Hos kvinder uden anamnestisk VTE, men med et nært familiemedlem, som har haft tromboemboli i en tidlig alder, kan screening tilbydes efter grundig rådgivning omkring dens begrænsninger (kun en del trombofile defekter identificeres ved screening). Hvis der identificeres en trombofilidefekt, der segregerer med trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin, protein S, eller protein C insufficiens eller en kombination af disse), er HRT kontraindiceret.

For kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulations-behandling, skal fordelene ved en HRT behandling nøje afvejes mod risikoen.

Hvis der opstår VTE efter start af behandlingen bør lægemidlet seponeres. Patienter skal opfordres til straks at søge læge ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselige brystsmerter, dyspnoea).

Lidelser i kranspulsåren (CAD)

Der er ingen evidens fra randomiserede, kontrollerede forsøg om beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, som modtog kombineret østrogen-gestagen eller HRT med østrogen alene.

Randomiserede kontrollerede data har ikke vist nogen forøget risiko af CAD hos hysterektomerede kvinder der behandles med østrogen alene.

Iskæmisk slagtilfælde

Behandling med kombineret østrogen-gestagen og østrogen alene er associeret med en op til 1,5 gange forøgelse af risikoen for iskæmisk slagtilfælde. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller tid siden menopause. Dog er den basale risiko for slagtilfælde stærkt aldersafhængig. Den samlede risiko for at få slagtilfælde hos kvinder, der bruger HRT, vil derfor forøges med alderen (se pkt. 4.8).

Andre forhold

Østrogen kan forårsage væskeophobning, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje.

Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi bør følges nøje under østrogen- eller hormonsubstitutionsbehandling, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasma­triglycerider, som har medført pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arveligt og erhvervet angioødem.

Østrogener øger thyroxinbindende globulin (TBG), hvilket medfører en øget totalmængde thyreoideahormon målt ved protein-bundet jodid (PBI), T4 niveauer (ved kolonne- eller radio‑immunanalyse) eller T3 niveauer (radio-immunanalyse). T3-optagelsen er nedsat, hvilket ses i det forhøjede TBG. Frie T4 og T3 koncentrationer er uforandrede. Andre bundne proteiner kan være forhøjet i serum, f.eks. korticosteroidbindende globulin (CBG), sexhormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører henholdsvis en forøgelse af cirkulerende kortikosteroider og af kønshormoner. Frie eller biologiske aktive hormonkoncentrationer er uforandret. Andre plasmaproteiner kan være forhøjet (angiotensinogen/renin substrat, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Brug af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegyndte kontinuerlig behandling med HRT, kombineret eller med østrogen alene, efter de var fyldt 65 år.

Forhøjet ALAT

Under kliniske studier med patienter i behandling for hepatitis C-virus (HCV) infektioner, med det kombinerede regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden dasabuvir, forekom forhøjet ALAT-niveau over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler.

Derudover blev der også, hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir, observeret forhøjet ALAT hos de kvinder, der tog lægemidler indeholdende ethinylestradiol, som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager andre østrogenholdige lægemidler end ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener. Men på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt regimet glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Hjælpestoffer

Oestablet tabletter indeholder lactose.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Østrogenmetabolismen kan blive forøget ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at påvirke lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt cytochrom P450 enzymer såsom antiepileptika (f.eks. barbiturater, phenytoin, carbamazepin), eller bredspektrede antibiotika (rifampicin, rifabutin, nevirapin og efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir kan, selvom de er kendt som stærke inhibitorer, tværtimod udøve forstærkende egenskaber, når de anvendes sideløbende med steroidhormoner. Naturmedicin, der indeholder perikum (*Hypericum Perforatum*), kan forøge østrogen-metabolismen.

Forøget østrogen-metabolisme kan klinisk medføre en nedsat virkning og ændringer i blødningsprofilen.

Indvirkning af HRT med østrogener på andre lægemidler

Hormonkontraceptiva, der indeholder østrogener, har vist sig at reducere plasmakoncentrationerne af lamotrigin signifikant ved samtidig administration på grund af induktion af lamotriginglukuronidering. Dette kan reducere kontrollen af anfald. Selvom den potentielle interaktion mellem hormonsubstitutionsbehandling og lamotrigin ikke er blevet undersøgt, forventes det, at der sker en lignende interaktion, som kan medføre en reduktion i kontrollen af anfald hos kvinder, der tager begge lægemidler sammen.

Farmakodynamiske interaktioner

Under kliniske studier med det kombinerede HCV-behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden dasabuvir, var forhøjede ALAT-niveauer over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiolholdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager andre østrogenholdige lægemidler end ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener. Men på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dette lægemiddel er kontraindiceret ved graviditet. Hvis graviditet konstateres under estradiolbehandling, skal hormonbehandlingen straks seponeres. Til dato har de fleste epidemiologiske studier ikke indikeret en teratogen eller foetotoksisk effekt ved utilsigtet østrogenpåvirkning af fostre.

Amning

Oestablet er kontraindiceret ved amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Oestablet har ingen kendt effekt på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Klinisk erfaring

I kliniske undersøgelser har mindre end 10% af patienterne haft bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger er brystspænding/brystsmerter, ømhed i abdomen, ødemer og hovedpine. Følgende bivirkninger kan forekomme ved Oestablet behandling.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Meget almindelig ≥ 1/10** | **Almindelig**  **≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig**  **≥ 1/1.000 til < 1/100** | **Sjælden**  **≥ 1/10.000 til < 1/1.000** |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depression |  |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |  |  |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Venøs embolisme |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Mavesmerter eller kvalme | Dyspepsi, opkastning, flatulens eller oppustethed |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Galdesten |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Udslæt og urticaria |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Ben kramper |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Brystspænding, større bryster og smerter i brysterne |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Ødemer |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtstigning |  |  |

Post-marketing erfaring

I tillæg til de ovennævnte bivirkninger er følgende bivirkninger rapporteret spontant og vurderet til at have en sandsynlig sammenhæng med Oestablet behandlingen. Disse spontant rapporterede bivirkninger er meget sjældne (< 1/10.000, ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængeligt data)). Post-marketing erfaring viser en underrapportering specielt hvad angår trivielle og velkendte bivirkninger. Frekvenserne skal derfor vurderes i det lys:

* Immunsystemet: Generelle hypersensitive reaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion/chok)
* Nervesystemet: Forværring af migræne, slagtilfælde, svimmelhed og depression
* Mave-tarm-kanalen: Diarré
* Hud og subkutane væv: Alopecia
* Det reproduktive system og mammae: Uregelmæssig vaginalblødning\*
* Undersøgelser: Blodtryksforhøjelse.

Følgende bivirkninger er rapporteret i forbindelse med andre østrogenbehandlinger:

* Myokardieinfarkt, kongestive hjertelidelser
* Venøs tromboemboli, dvs. dyb venetrombose lokaliseret i ben eller bækken og lungeemboli
* Galdelidelser
* Hud og subkutane væv: Cloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura, pruritus
* Vaginal candidiasis
* Østrogenafhængige neoplasmer benigne og maligne f.eks. endometriecancer (se pkt. 4.4), endometriehyperplasi og forstørrede uterusfibromer\*
* Søvnløshed
* Epilepsi
* Forstyrrelser i libido
* Forværring af astma
* Mulig demens (se pkt. 4.4).

\*) Hos ikke-hysterektomerede kvinder.

Risiko for brystcancer

For brugere behandlet med østrogen alene er den øgede risiko ved behandling med østrogen alene lavere end for brugere af østrogen/gestagenkombinationer.

Risikoniveauet er afhængigt af behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).

Nedenfor vises de absolutte risikoestimater baseret på resultaterne fra det største randomiserede placebo-kontrollerede studie (WHI-studiet) og den største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier.

**Største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier**

**Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alder ved HRT-start (år)** | **Incidens per 1.000 der aldrig har brugt HRT over en 5 års periode (50‑54 år)\*** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere efter 5 år** |
| **HRT med østrogen alene** | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| **Kombineret østrogen-gestagen** | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| \* Fra incidens-rater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)  Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt. | | | |

**Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 10 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alder ved HRT-start (år)** | **Incidens per 1.000 der aldrig har brugt HRT over en 10 års periode (50‑59 år)\*** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere efter 10 år** |
| **HRT med østrogen alene** | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| **Kombineret østrogen-gestagen** | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| \* Fra incidens-rater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2).  Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt. | | | |

**USA WHI-studier – Yderligere risiko for brystcancer efter 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders-interval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over en 5 års periode** | **Risikoratio og 95% CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over en 5 års periode (95% CI)** |
| **CEE østrogen-alene** | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)\* |
| **CEE + MPA østrogen & gestagen\*\*** | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | +4 (0-9) |
| \* WHI-studie med kvinder uden livmoder, der ikke viste en forøgelse i risikoen for brystkræft.  \*\* Når analysen var begrænset til kvinder, der ikke havde brugt HRT inden studiet, var der ingen forøget risiko i løbet af de første 5 år i behandling. Efter 5 år var risikoen højere end for ikke‑brugere. | | | |

Risiko for endometriecancer

*Postmenopausale kvinder med intakt uterus*

Risikoen for endometriecancer er omkring 5 ud af 1.000 kvinder med en uterus, som ikke bruger HRT.

Hos kvinder med intakt uterus anbefales ikke behandling med østrogen alene da risikoen for endometriecancer forøges (se pkt. 4.4).

Afhængig af behandlingsvarigheden af østrogen alene og østrogendosis varierer stigningen af risikoen for endometriecancer i epidemiologiske studier mellem 5 og 55 ekstra tilfælde diagnosticeret hos hver 1.000 kvinde i alderen 50 og 65.

Ved at tilføje gestagen til behandling med østrogen alene i minimum 12 dage per cyklus kan stigning af risikoen forebygges. I Million Women Study (MWS) med behandling med 5 års kombinations HRT (sekventiel eller kontinuerlig) steg risikoen for endometriecancer ikke (RR af 1,0 (0,8-1,2)).

Risiko for ovariecancer

HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95%-KI 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. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange forøget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller pulmonal embolisme. Forekomsten af en sådan begivenhed er mere sandsynlig i det første år af behandling med HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiet er fremstillet nedenfor.

**WHI-studier – Yderligere risiko for VTE over 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersinterval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over en 5 års periode** | **Risikoratio og 95% CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over en 5 års periode (95% CI)** |
| **Oral østrogen-alene\*** | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| **Oral kombineret østrogen-gestagen** | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

\* Studie med kvinder uden livmoder

Risiko for lidelser i koronarterierne

Risikoen for lidelser i koronararterierne er let forøget hos brugere af kombineret østrogen-gestagen HRT, der er over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

Behandling med østrogen alene og østrogen-gestagen er associeret med en op til 1,5 gange forøget relativ risiko for iskæmisk slagtilfælde. Risikoen for hæmoragisk slagtilfælde er ikke forøget ved brug af HRT.

Den relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men den basale risiko er stærkt aldersafhængig. Den generelle risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, vil stige med alderen (se pkt. 4.4).

**WHI kombinerede studier – Yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\* over 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersinterval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over en 5 års periode** | **Risikoratio og 95% CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over en 5 års periode (95% CI)** |
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

\* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde.

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

**4.9 Overdosering**

Ved overdosering kan der opstå kvalme og opkastning. Behandling bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Naturlige og semisyntetiske estrogener, usammensatte, ATC‑kode: G03CA03.

Det aktive indholdsstof, syntetisk 17β‑estradiol, er kemisk og biologisk identisk med det endogene humane estradiol. Det substituerer den manglende østrogen-produktion hos menopausale kvinder og lindrer de menopausale gener.

Lettelse af menopausale symptomer opnås i løbet af de første få ugers behandling.

Østrogener forhindrer knogletab efter overgangsalderen eller oophorektomi.

Østrogenmangel i overgangsalderen er forbundet med en stigende knogleomsætning og et fald i knoglemassen. Effekten af østrogener på knoglemineraltætheden er dosisafhængig.

Beskyttelsen ser ud til at være effektiv, så længe behandlingen fortsættes. Efter seponering af HRT tabes knoglemasse i en hastighed, der ligner den hos ubehandlede kvinder.

Evidens fra WHI- studiet og meta-analyse af forsøg viser, at aktuel brug af HRT, alene eller i kombination med et gestagen – givet til overvejende sunde kvinder – reducerer risikoen for hofte-, rygsøjle- og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge frakturer hos kvinder med lav knoglemineraltæthed og/eller etableret osteoporose, men evidensen for dette er begrænset.

Effekten af oral 17β-estradiol på knoglemineraltæthed blev undersøgt i en 2-årig randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret forsøg hos tidlige postmenopausale kvinder (n=166, inklusive på 17β-estradiol 2 mg). 17β-estradiol 2 mg forhindrede signifikant knogletab i lændehvirvelsøjlen og den samlede hofte i forhold til placebobehandlede kvinder. Den samlede forskel i gennemsnitlig procentændring i knoglemineraltæthed versus placebo var for 2 mg 5,3% ved lændehvirvelsøjlen, 3,9% ved lårbenshalsen. De tilsvarende tal for trochanter var 3,2% efter 2 års behandling.

Procentdelen af kvinder, der opretholdt eller øgede knoglemineraltætheden (BMD) i lumbalområdet under behandlingen, var 68% hos kvinder behandlet med 2 mg oral 17β-estradiol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oestablet indeholder mikroniserede 17β‑estradiol, administreres peroralt og absorberes hurtigt og effektivt fra mavetarmkanalen, og når en maksimal plasmakoncentration på omtrent 44 pg/ml (interval på 30‑53 pg/ml) inden for 4-6 timer efter administrering af 2 mg. 17β‑estradiol har en halveringstid på omtrent 14-16 timer. Mere end 90% af 17β‑estradiol er bundet til plasmaproteiner.

17β‑estradiol bliver oxideret til estron, som derpå gradvist omdannes til estronsulfat. Begge omdannelser sker hovedsagelig i leveren. Østrogener udskilles i galden og reabsorberes fra tarmen. Under denne enterohepatiske cirkulation finder nedbrydning sted. 17β‑estradiol og dets metabolitter udskilles via urinen (90‑95%) som biologisk inaktiv glukocoronid og sulfatkonjugater eller via fæces (5‑10%) hovedsagelig ukonjugeret.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toxicitet af østrogen er lav. På grund af den udprægede forskel mellem østrogen i forskellige dyr og mennesker udviser prækliniske resultater en begrænset forudsigelse for østrogenbehandling af mennesker.

Hos forsøgsdyr viser estradiol og estradiolvalerat en embryologisk effekt allerede ved relativt lave doser, det drejer sig om misdannelser af urogenitiale veje og feminisering af mandlige fostre.

Prækliniske data baseret på konventionelle studier af toxicitet, genotoxicitet og carcinogenitet viser ingen specielle humane risici ud over dem, der er diskuteret i andre dele af dette produktresumé.

Miljørisikovurderingsundersøgelser har vist, at estradiol kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hypromellose

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Macrogol 4000 (E1521)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Indigotin (blå) (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning bestående af polyvinylchlorid (PVC) belagt med polyvinylidenchlorid (PVDC) blisterpakning varmeforseglet med aluminium (Alu) folie.

Pakningsstørrelser: 28 og 3×28 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Besins Healthcare Ireland Limited

16 Pembroke Street Upper

D02 HE63 Dublin 2

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70652

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-