LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

19. december 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Estring, vaginalindlæg

0. D.SP.NR
08872

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Estring

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Estradiol 2 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Vaginalindlæg

Vaginalindlægget er en uigennemsigtig ring, der er fremstillet af silikoneforbindelser med en kerne indeholdende estradiol. Produktet har følgende dimensioner: Ydre diameter 55 mm, tykkelse 9 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Forandringer i vulva og vagina forårsaget af østrogenmangel.

4.2 Dosering og administration

Voksne herunder ældre (≥ 65 år)
Vaginalindlægget anbringes dybt i vagina og bæres kontinuerligt i 3 måneder. Herefter udskiftes det med et nyt. Ved påbegyndelse og fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dosis anvendes, så længe der er symptomer på vaginal østrogenmangel (se også pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at tilføje gestagen til østrogenprodukter beregnet til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for østrogenet forbliver **inden for** det normale postmenopausale niveau, som det er tilfældet for Estring (se også pkt. 4.4).

Regelmæssig kontrol anbefales under behandling. Hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde (se pkt. 4.4).

Hos kvinder med diagnosticeret amenorré eller hos kvinder med lange intervaller mellem menstruationerne kan behandling initieres når som helst. Patienter, som skifter fra en cyklisk eller kontinuerlig sekventiel behandling, skal afslutte den nuværende behandlingscyklus, inden patienten skifter til estradiol vaginalindlægget. Patienter, som skifter fra et kombinationspræparat, kan starte behandling med Estring når som helst.

Pædiatrisk population
Sikkerhed og virkning hos børn er ikke fastslået.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt, tidligere brystcancer eller mistanke om brystcancer
- Kendte eller mistænkte østrogenafhængige, maligne tumorer (f.eks. endometriecancer)
- Udiagnosticeret genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller aktuel venøs tromboembolisme (dyb venetrombose, lungeemboli)
- Kendte trombotiske lidelser (f.eks. Protein C, Protein S, eller antithrombinmangel, se pkt. 4-4)
- Aktuel eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).
- Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertal endnu ikke er normaliserede
- Kendt overfølsomhed over for estradiol eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer anført i pkt. 6.1.
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der har været tilfælde, hvor vaginalindlægget er faldet ud eller har ændret placering, normalt i forbindelse med afføring. Hvis kvinden lider af obstipation, bør hun derfor fjerne indlægget før afføring. Der kan også være andre situationer, hvor nogle kvinder ønsker at fjerne indlægget, f.eks. før samleje.

Estring er muligvis ikke egnet til kvinder med vaginal stenose, kort eller meget snæver vagina. Kvinder med meget snæver vagina, vaginal stenose, prolaps og vaginal infektion har større risiko for irritation og sårdannelse i vagina ved brug af estradiol. Kvinder med udtalt vaginal irritation bør kontakte lægen.

Kvinder med symptomer på abnormt vaginalt udflåd, vaginalt ubehag eller blødning bør undersøges for sårdannelse, infektioner eller atrofisk vaginitis, som ikke responderer på estradiol-behandling. Mindre irritationer er ofte forbigående.

Behandlingen bør afbrydes hos kvinder, der får vedvarende eller svært ubehag ved brug af vaginalindlægget, eller hvis vaginalindlægget kontinuerligt displaceres. Behandlingen bør afbrydes hos kvinder med tegn på sårdannelse eller svær inflammation, der skyldes atrofisk vaginitis, som ikke responderer på estradiol-behandlingen.

Der er set tilfælde, hvor vaginalindlægget har sat sig fast i skedevæggen og dermed har været svært at fjerne. I nogle tilfælde har kirurgisk fjernelse af indlægget været nødvendigt.

I forbindelse med systemisk antibiotikabehandling for vaginal infektion bør lægen vurdere om tilstedeværelsen af et fremmedlegeme vil interferere med behandlingen. Ved brug af anden vaginalt administreret medicin bør vaginalindlægget fjernes.

Behandling med Estring kan være uegnet til patienter i langvarig kortikosteroidbehandling eller patienter med lidelser, som medfører dårlig hudintegritet, f.eks. Cushings sygdom, da disse patienter kan have vaginal atrofi, som ikke reagerer på østrogenbehandling.

Til behandling af postmenopausale symptomer, bør hormonsubstitutionsbehandling (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 én gang om året, og HRT bør kun fortsætte, så længe fordelen opvejer risikoen.

Data vedrørende risikoen, der er forbundet med HRT til behandling af præmatur menopause, er begrænset. På grund af den lave absolutte risiko hos yngre kvinder kan forholdet mellem risici og fordele hos disse kvinder være mere gunstigt end hos ældre kvinder.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning
Før HRT initieres eller genoptages, skal der optages en fuldstændig personlig anamnese og slægtsanamnese. Fysisk undersøgelse (inkl. bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Regelmæssig kontrol anbefales under behandlingen. Hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder skal informeres om hvilke forandringer i brystet, som bør undersøges af læge eller sygeplejerske (se afsnit om "Brystcancer" nedenfor).
Undersøgelser, inklusive relevante billeddiagnosticeringsværktøjer, f.eks. mammografi, bør gennemføres i henhold til gældende screeningspraksis tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Den farmakokinetiske profil for Estring viser, at der er meget lav systemisk absorption af østradiol under behandlingen (se pkt. 5.2), men da der er tale om et hormonsubstitutions-præparat, skal følgende tages i betragtning, især ved langvarig eller gentagen anvendelse af præparatet.

Tilstande, der kræver overvågning
Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med Estring især:

- Leiomyoma (uterusfibromer) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighed for brystcancer
- Hypertension
- Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulær inddragelse
- Galdesten
- Migræne eller (kraftig) hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus

- Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose.

Den farmakokinetiske profil for Estring viser, at der er meget lav systemisk absorption af østradiol under behandlingen (se pkt. 5.2). Derfor er tilbagefald eller forværring af ovennævnte forhold mindre sandsynligt end ved systemisk østrogenbehandling.

Årsager til øjeblikkelig seponering af behandlingen
Behandlingen bør seponeres i tilfælde af, at en kontraindikation konstateres, og i følgende situationer:
- Gulsot eller svækkelse af leverfunktionen
- Signifikant forøgelse af blodtrykket
- Nyt anfald af migrænelignende hovedpine
- Graviditet.

Da Estring udviser en lav systemisk absorption og derfor resulterer i en lav systemisk østradiolkoncentration, er risikoen for nedenfor nævnte forhold teoretisk set mindre end ved systemisk østrogenbehandling.

Endometriehyperplasi og karcinom
Kvinder med intakt uterus med unormal blødning af ukendt ætiologi eller kvinder med intakt uterus, som tidligere har været i behandling med østrogen alene, bør undersøges nøje med henblik på at udelukke hyperstimulation/malignitet i endometriet før initiering af behandling med Estring.

Langtidsbehandling med østrogen alene øger risikoen for endometriehyperplasi og karcinom hos kvinder med intakt uterus. Det frarådes at tilføje gestagen til østrogenprodukter beregnet til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale niveau, som det er tilfældet for Estring.

Sikkerheden i forhold til endometriet er ukendt ved langtidsbrug (mere end 1 år) eller gentagen brug af lokal, vaginal østrogen. Tilgængelige data fra kliniske forsøg med Estring i op til 201 uger samt sikkerhedsdata fra perioden efter markedsføring, har ikke vist øget forekomst af præmaligne eller maligne endometrielidelser. Behandlingen bør vurderes mindst én gang årligt med specielt fokus på symptomer på endometriehyperplasi og karcinom.

Der kan forekomme gennembrudsblødning og pletblødning i de første behandlingsmåneder. Hvis der forekommer gennembrudsblødning eller pletblødning efter nogen tids behandling, eller hvis blødningerne fortsætter, efter behandlingen er seponeret, skal årsagen undersøges. Dette kan omfatte endometriebiopsi for at udelukke malignitet i endometriet.

Kvinden bør rådes til at kontakte lægen i tilfælde af blødning eller pletblødning under behandling med Estring.

Stimulering med østrogen alene kan føre til præmalign eller malign transformation i det residuelle endometriose-foci. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed ved brug af dette produkt til kvinder, der har undergået hysterektomi på grund af endometriose, specielt hvis det er kendt, at de har residual endometriose.

Følgende risici er forbundet med **systemisk** HRT og gælder i mindre grad for østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for østrogenet forbliver **inden for** det normale postmenopausale niveau. De bør dog overvejes i tilfælde af længerevarende eller gentagen brug af dette produkt.

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 er meget mere sjælden end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en større metaanalyse tyder på en let øget risiko for kvinder, som tager **systemisk** HRT med østrogen alene, hvilket viser sig senest 5 år efter initieret behandling og gradvist mindskes efter seponering.

Venøs tromboembolisme
Systemisk HRT er forbundet med en 1,3-3 gange øget risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. VTE er dog mere sandsynlig i det første år af behandlingen end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte tromboemboliske tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT øger muligvis denne risiko. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Alment accepterede risikofaktorer for VTE omfatter anvendelse af systemiske østrogener, høj alder, større operation, langvarig immobilisering, svær overvægt (BMI > 30 kg/m^2), graviditet/perioden postpartum, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer.

Der er ikke konsensus omkring betydningen af åreknuder i forbindelse med VTE.

Som for alle postoperative patienter skal profylaktiske forholdsregler overvejes for at forhindre postoperativ VTE. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT-behandling midlertidigt 4-6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er fuldstændig mobiliseret.

I forbindelse med kvinder uden nogen tidligere tilfælde af VTE, men med trombose i en ung alder i anamnesen hos en førstegradsslægtning, kan der tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning vedrørende dets begrænsninger (kun en del af hæmostasedefekter identificeres ved screening). Hvis der identificeres en hæmostasedefekt, der adskiller sig fra trombose hos slægtninge, eller hvis defekten er "svær" (f.eks. antithrombin-, protein S- eller protein C-mangel eller en kombination af defekter), er HRT kontraindiceret.

Det kræver en grundig afvejning af fordele og ulemper, før HRT anvendes til kvinder, der allerede er i kronisk behandling med antikoagulantia.

Hvis der udvikles VTE efter påbegyndt behandling, skal lægemidlet seponeres. Patienter skal informeres om, at de skal kontakte deres praktiserende læge øjeblikkeligt ved mistanke om mulige tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselig brystsmerte, dyspnø).

Koronar arterosklerose (CAD)

- Østrogen alene
  Ifølge randomiserede, kontrollerede data er der ikke påvist nogen øget risiko for CAD hos hysterektomerede kvinder, der behandles med systemisk østrogen alene.

Iskæmisk apopleksi
Systemisk behandling med østrogen alene er forbundet med en øget risiko for iskæmisk apopleksi på op til 1,5 gange. Den relative risiko ændres ikke med alderen, eller hvor lang tid der er gået siden menopausen. Eftersom risikoen for apopleksi ved udgangspunktet imidlertid i høj grad afhænger af alder, stiger den samlede risiko for apopleksi hos kvinder, som bruger HRT, med alderen (se pkt. 4.8).

Andre forhold
Østrogener kan forårsage væskeretention, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje.

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

Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi skal følges nøje, under systemisk østrogenerstatnings- eller hormonerstatningsbehandling, da der er rapporteret om sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, hvilket har ført til pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Det vides ikke, om der er en forbindelse mellem eksisterende hypertriglyceridæmi og vaginal behandling med lave doser østrogen.

Østrogener øger thyroidbindende globulin (TBG), som fører til forhøjet cirkulerende total thyroideahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4 niveauer (ved kolonne eller ved radioimmunprøve) eller T3-niveauer (ved radioimmunprøve). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Koncentrationerne af frit T4 og T3 er uforandrede. Andre bindende proteiner kan være forhøjet i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), der medfører en forøgelse af henholdsvis kortikosteroider og kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den lave systemiske absorption af østradiol ved vaginal administration (se pkt. 5.2) kan resultere i en mindre udtalt virkning på plasmabindende proteiner end med orale hormoner.

Anvendelse af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er påvist nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegynder kontinuerlig kombinations-behandling eller østrogen alene HRT-behandling efter 65-års alderen.

Der er i sjældne tilfælde observeret benigne levertumorer, og i endnu sjældnere tilfælde maligne, levertumorer, som i isolerede tilfælde har medført livstruende intraabdominal blødning efter anvendelse af hormonale stoffer som dem i Estring. Hvis der forekommer svære lidelser i den øvre del af abdomen, forstørret lever eller tegn på intraabdominal blødning, bør en levertumor overvejes som differentialdiagnose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er ikke sandsynligt, at der med Estring skulle forekomme nogen klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler, eftersom østrogenet administreres i vagina og kun frigives i små mængder.

Lægen bør dog være opmærksom på følgende:
Metaboliseringen af østrogener øges muligvis ved samtidig brug af stoffer, der er kendt for at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, især cytokrom P450-enzymer, såsom antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antibiotika (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
Ved vaginal administration undgås first-pass-metabolisme i leveren, og vaginalt anvendte østrogener er således muligvis mindre påvirkede af enzym-inducere end orale hormoner.

Modsat kan ritonavir og nelfinavir, der er kendt som stærke hæmmere, udvise inducerende egenskaber, når de anvendes samtidigt med steroidhormoner. Urtepræparater indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) kan inducere metaboliseringen af østrogener (og gestagener).
Klinisk kan en forhøjet metabolisering af østrogener og gestagener føre til en nedsat effekt, og ændringer i livmoderens blødningsprofil.

Det anbefales at fjerne vaginalindlægget, når der anvendes andre vaginalpræparater (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Estring er ikke indiceret under graviditet. Hvis graviditet opstår under behandling med Estring, skal behandlingen straks ophøre.

Resultater fra de fleste epidemiologiske forsøg, som er relevante med hensyn til at fostre utilsigtet er blevet udsat for østrogener, har til dato ikke indikeret, at der er teratogene eller føtotoksiske virkninger.

Amning:
Estring er ikke indiceret under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.
Det er usandsynligt, at Estring påvirker reaktions- eller koordinationsevnen.

4.8 Bivirkninger

Generelt er der få bivirkninger ved brug af Estring. Bivirkningerne er for det meste milde og forbigående.

Bivirkninger der, som følge af lokal behandling med Estring, er rapporteret i kliniske forsøg med Estring med en hyppighed på 1/1000 eller mere, eller er rapporteret efter markedsføring, er anført nedenfor:

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Urinvejsinfektion, øvre luftvejsinfektion, sinuitis
Immunsystemet Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Søvnløshed
Nervesystemet Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Hovedpine
Vaskulære sygdomme Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Hedestigning
Mave-tarm-kanalen Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Abdominal smerte, abdominalsmerter i nedre del af abdomen, abdominalt ubehag, anorektalt ubehag, kvalme
Hud og subkutane væv Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Generel pruritus, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Artropati (inkl. artralgi, artritis, artrosis), rygsmerter
Nyrer og urinveje Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Ubehag i blæren
Det reproduktive system og mammae Meget almindelig (< 1/10) Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10) Sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000) Frekvens ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)	Leukorrhea Vaginal blødning, vaginal irritation/ubehag, vaginitis, moniliasis genitalis, urogenital pruritus, brystsymptomer (inkl. brystspænding, forstørrede bryster, mastalgi) Vaginal erosion*, vaginal ulceration* Vaginal adhæsion* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Influenza-lignende symptomer

* Rapporteret efter markedsføring

Følgende bivirkninger er forbundet med oralt og/eller transdermalt østrogen. Forholdet mellem disse bivirkninger og anvendelse af Estring er ukendt.

Infektioner og parasitære sygdomme Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Vaginitis, herunder vaginal candidiasis
Psykiske forstyrrelser Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10) Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Depression Ændringer i libido, humørsvingninger
Nervesystemet Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Svimmelhed, migræne, angst
Øjne Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Intolerance over for kontaktlinser
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Venetrombose, lungeemboli
Mave-tarm-kanalen Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Oppustethed
Lever og galdeveje Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Sygdom i galdeblæren
Dermatologiske lidelser Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10) Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Alopecia Chloasma/melasma, hirsutisme, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Kramper i benene
Det reproduktive system og mammae Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10) Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Unormal uterin blødning (gennembrudsblødning/pletblødning), ømhed i brysterne, sekretion fra brysterne Ændring i menstruationsmængde, ændring i cervikal ektropion og sekretion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Ødem
Undersøgelser Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10)	Vægtændringer (stigning eller fald), forhøjede triglycerider

Klassevirkninger forbundet med systemisk HRT

Følgende risici er forbundet med systemisk HRT og gælder i mindre grad for østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for østrogenet forbliver inden for det normale postmenopausale niveau.

Ovariecancer

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

En metaanalyse af 52 epidemiologiske forsøg viste en øget risiko for ovariecancer hos kvinder, der bruger systemisk HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig havde brugt HRT (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der havde taget HRT i 5 år, svarede det til ca. 1 ekstra tilfælde pr. 2000 brugere. For kvinder i alderen 50-54 år, der ikke har taget HRT, vil ca. 2 ud af 2.000 blive diagnosticeret med ovariecancer i løbet af en 5-årig periode.

Risiko for venøs tromboemboli

Systemisk HRT forbindes med en 1,3-3 gange øget relativ risiko for udvikling af venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første behandlingsår med HRT end senere (se pkt. 4.4). Resultaterne fra WHI-forsøgene er anført nedenfor:

WHI-forsøg – yderligere risiko for VTE over en 5-årig periode

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode	Risikoratio og 95% CI	Yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der bruger HRT
Peroral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

* Forsøg af kvinder uden uterus

Risiko for lidelser i koronararterierne

Risikoen for lidelser i koronararterierne er let øget hos kvinder over 60 år, som bruger en kombineret HRT med østrogen og gestagen (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

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

Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men eftersom risikoen ved udgangspunktet i høj grad afhænger af alder, øges den samlede risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, med alderen. Se pkt. 4.4.

WHI-forsøg kombineret – yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde* over en 5-årig behandlingsperiode

Aldersinterval (år)	Incidens pr. 1.000 kvinder i placeboarmen over en 5-årig periode	Risikoratio og 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 skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde.

- Andre bivirkninger er rapporteret i forbindelse med **systemisk** østrogen/gestagen-behandling:
- Sygdom i galdeblæren
- Dermatologiske lidelser: Cloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura
- Mulig demens over 65-års-alderen (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

4.9 Overdosering

Estring er beregnet til intravaginal anvendelse, og dosis af østradiol er meget lav. Overdosering er derfor usandsynlig, men i tilfælde af overdosering skal symptombehandling iværksættes.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Behandling af symptomer på østrogenmangel i vagina: Vaginalt anvendt østrogen lindrer symptomerne på vaginal aftrofi som følge af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.

Østradiol: Det aktive indholdsstof i Estring er syntetisk 17β-østradiol, som er kemisk og biologisk identisk med det humane 17β-østradiol. Det erstatter tabet af østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder og lindrer de menopausale symptomer.

Estring afgiver en konstant mængde af det naturligt forekommende hormon estradiol i 3 måneder.

Estradiol (E_2) produceres normalt af ovarierne, i mindre grad af binyrerne. Cirkulerende E_2 transporteres ind i cellerne, hvor det bindes til østrogenreceptorer i kernen og påvirker proteinsyntesen. Epitel og muskulatur i uterus, vagina og uretra stimuleres især af østrogener.

E_2 og de øvrige østrogener forøger α-adrenoreceptormængden og den noradrenalininducerede kontraktilitet i uretra og α- og β-adrenoreceptormængden i uterus. Endvidere forøger selv lave E_2-doser blodgennemstrømningen i urogenitalorganerne. Estradiol fra Estring erstatter den manglende eller nedsatte endogene østrogenproduktion efter menopausen og eliminerer eller reducerer de urogenitale østrogenmangelsymptomer. Substitutionsterapi med Estring ændrer pH i vagina til præmenopausalt niveau og slimhinderne i vagina og uretra genskabes ligeledes histologisk og fysiologisk.

Den meget lave konstante frigivelse af estradiol fra Estring medfører ikke systemiske bivirkninger (inducerer f.eks. ikke stigning i SHBG eller α_2-PAG). Der sker heller ingen proliferation af endometriet. Estring kan derfor anvendes kontinuerligt uden progestogen tilførsel, og behandlingen vil derfor ikke medføre blødninger fra uterus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Den vaginale frigivelse af østrogener undergår first-pass-metabolisme, hvilket muligvis reducerer induktion af adskillige andre hepatiske proteiner. Efter en kort initial maksimal frigivelse er frigivelsen af estradiol fra vaginalindlægget konstant (7,5 µg/24 timer) i mindst 90 dage, styret af Ficks diffusionslov. Som følge af den initiale frigivelse, vil det maksimale plasmaniveau af estradiol stige til ca. 200 pmol/l i løbet af 3 timer.

Efter denne maksimale frigivelse falder estradiols plasmakoncentrationer hurtigt, og konstante niveauer opnås efter 2-3 dage. Disse niveauer fastholdes ved eller tæt på kvantificeringsgrænsen (20-30 pmol/l) under hele behandlingsperioden. Disse niveauer er betydeligt lavere end det laveste niveau, som typisk ses hos præmenopausale kvinder, dvs. under tidlig fase.

Distribution
Cirkulerende, ubundne østrogener er kendt for at modulere det farmakologiske respons. Østrogener cirkulerer i blodet bundet til steroid-hormon-bindende globulin (SHBG) og albumin. Der er en dynamisk ligevægt mellem de konjugerede og ukonjugerede former for estradiol og østron, som undergår hurtig interkonvertering.

Metabolisme
Estradiol metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hovedmetabolitterne er estradiol, østron og konjugater af disse. Plasmahalveringstiden er 1-2 timer. Den metaboliske plasmaclearance varierer mellem 450-625 ml/min/m^2. Metabolitterne udskilles hovedsageligt renalt som glucoronider og sulfater. Østrogener indgår også i det enterohepatiske kredsløb.

Elimination
I et fase-1 forsøg var den gennemsnitlige dosis (%), der udskilles som estradiol i 24-timers urin, 4 og 12 uger efter indsættelse af vaginalindlægget på henholdsvis 5% og 8% af den daglige mængde, der frigives.

Systemiske bivirkninger er ikke rapporteret ved brug af Estring. Dette skyldes sandsynligvis den meget lave plasmakoncentration.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

En af de veldokumenterede bivirkninger ved østrogensubstitutionsterapi er stimulationen af cellevæksten med endometrieproliferation som følge. Den meget lave stabile plasmakoncentration, som Estring medfører, vil ikke være tilstrækkelig til at give denne virkning. Ligeledes må risikoen for systemiske bivirkninger på andre organer og væv betragtes som minimal.

Silicone elastomerers biologiske sikkerhed er undersøgt i forskellige *in-vitro* og *in-vivo* modelforsøg. Resultaterne viser, at silicone elastomerer var atoksiske i *in-vitro*-undersøgelser og ikke havde pyrogene, irriterende eller sensibiliserende egenskaber ved korttids forsøg *in-vivo*. Langtidsimplantation inducerede indkapsling i samme eller mindre grad som kontrolmaterialet (polyethylen), der anvendes i den foreskrevne USP-test. Der observeredes ingen toksiske reaktioner eller tumordannelser med silicone elastomer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Silicone elastomer A
Silicone elastomer B
Silicone, flydende
Bariumsulfat

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvert vaginalindlæg er pakket i en varmeforseglet pose, som består af følgende lag: Polyester/aluminiumsfolie/polyethylen (inderst).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Efter brug indeholder vaginalindlægget stadig noget af det aktive stof, som kan være skadelige for miljøet. Derfor bør det brugte indlæg lægges i den oprindelige beskyttelsesfolie eller plastikpose, derefter skal den forsegles og bortskaffes på forsvarlig vis. Brugte indlæg

må ikke smides i toilettet eller afløb. Brugte og ubrugte vaginalindlæg skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

15084

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. august 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19. december 2022