

MALL FÖR PRODUKTRESUMÉ AVSEENDE HORMONELL SUBSTITUTIONSBEHANDLING

Översatt och adapterad till svenska efter 'Core SPC for Hormone Replacement Therapy'.

I det följande används förkortningen HRT för att beteckna hormonell substitutionsbehandling med östrogen eller östrogen/gestagen generellt.

Revision 2: överenskomna revisioner gjorda av MRFG av core SPC för HRT-produkter avseende inskränkning av osteoporosindikationen till andrahandsval, daterad februari 2004.

Förklaringar

Denna gemensamma mall för produktresumé avser produkter för hormonbehandling av kvinnor efter menopaus.

1. När 'CPMP Points to consider on HRT' ska revideras föreslås att följande rekommendation inkluderas för att understryka betydelsen av innehållet i punkten:

När indikationen för en hormonell substitutionsbehandling avses omfatta även perimenopausala kvinnor, måste kvinnor med typiska symtom, som inte ännu slutat menstruera ha ingått i de kliniska prövningarna. Den perimenopausala perioden kännetecknas av oregelbundna blödningar och östrogenbristsymtom och eftersom dessa kvinnor ofta har viss kvarvarande östrogenproduktion, bör risk/nytta analys göras separat för denna grupp.

2. Följande källor har använts för att sammanställa denna mall till produktresumé för HRT preparat:

- Produktresuméer från några ömsesidigt erkända preparat (nyligen gjorda ansökningar)
- Publicerad litteratur
- Notice to Applicants, A guideline on the SPC (återfinnes i Rules governing Medicinal Products in the European Community Volym 2A och 2B The Notice to Applicants).
- CPMP Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women. (CPMP/EWP/552/95, revision 1, Januari 2001)
- CPMP Points to Consider on Hormonal Replacement Therapy (CPMP/EWP/021/97)
- SPC wording for medicinal products used in hormonal replacement therapy with regard to venous thromboembolism as agreed by PhVWP, september 2001
- SPC wording for medicinal products used in hormonal replacement therapy with regard to breast cancer as agreed by PhVWP, juli 2001

Gulmarkerade avsnitt nedan avser sådan text som ska finnas med i en SPC med denna ordalydelse (ibland förekommer alternativ). Icke gulmarkerade avsnitt har förklarande innebörd.

4.1. Terapeutiska indikationer

- **Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.**
För kontinuerlig kombinerad östrogen-gestagen HRT ska indikationen förtydligas med "**mer än x år efter menopaus**" (beroende på inklusionskriterierna i de kliniska prövningar, som inlämnats som stöd för indikationen).

(När indikationen för en HRT-produkt avses omfatta även perimenopausala kvinnor, måste kvinnor med typiska symptom, som inte ännu slutat menstruera, ha ingått i de kliniska prövningarna. Perioden kring menopaus kännetecknas av oregelbundna blödningar och östrogenbristsymptom. Dessa kvinnor har ofta viss kvarvarande östrogenproduktion, och därför bör risk/nytta analys göras separat för denna grupp).

- **Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.**

(Se även avsnitt 4.4.)

- Om den möjliga målgruppen för behandling är åldersmässigt annorlunda än vad de kliniska prövningarna har omfattat, ska det nämnas här. Till exempel: "**Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år**".
- Ytterligare indikationer kan accepteras om de baseras på tillräckliga kliniska data.

4.2. Dosering och administreringsätt

Administreringsättet ska beskrivas så kortfattat som möjligt

Östrogen + gestagen:

- *Terminologin* för HRT produkter bör vara följande:
"**Cyklisk**": Östrogen tillförs cykliskt, d.v.s. med ett behandlingsfritt intervall, oftast 21 dagar med och 7 dagar utan behandling. Gestagenet tillförs oftast under 12-14 dagar av cykeln.
"**Kontinuerlig sekventiell**": Östrogenet ges kontinuerligt utan uppehåll medan gestagenet vanligen läggs till under 12-14 dagar (eller flera) var 28:e dag.
"**Kontinuerlig kombinerad**": Östrogen och gestagen ges dagligen utan uppehåll.
- Anvisa hur behandlingen ska påbörjas för första gången och vid byte från annan typ av HRT (cyklisk, sekventiell eller kontinuerlig kombinerad).
- Om mer än en kombination av östrogen-gestagen finns för samma produkt, skall lämplig startkombination anges, liksom kriterier för val av annan doskombination. Sådana rekommendationer bör baseras på kliniska studier.

- Avsnittet ska innehålla följande rekommendation:
Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Enbart östrogen:

- För produkter med enbart östrogen ska indikationsavsnittet tydligt klargöra om preparatet är avsett enbart för kvinnor som inte har sin uterus kvar. För östrogenpreparat som är godkända för kvinnor med uterus kvar, avsnitt 4.2. i produktresumén innehålla anvisning om att gestagentillägg ska ges. Endast gestagener som är godkända för tillägg till östrogenbehandling ska rekommenderas. Som regel ska gestagentillägget ges under minst 12-14 dagar varje månad/28 dagars cykel och information om lämpligt preparat och dosering bör finnas med.
- Utom i fall av tidigare diagnostiserad endometriosis ska kvinnor, som är hysterektomerade, inte rekommenderas gestagentillägg.
- Råd vid glömd tablett bör ges, och det bör framgå att risken för genombrottsblödning eller stänkblödning kan öka vid glömd tablett.

4.3. Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometrie cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometrie hyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne
- Porfyri

4.4 Speciella varningar och försiktighetsmått

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

- Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen.

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 hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska (se nedan avsnittet "Bröstcancer").

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

- Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med (preparatnamn):
 - Uterusmyom eller endometriosis
 - Tidigare egen tromboembolisk sjukdom eller riskfaktorer för detta (se nedan avsnittet "Venös tromboembolisk sjukdom")
 - Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
 - Hypertoni
 - Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
 - Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
 - Gallstenssjukdom
 - Migrän eller (svår) huvudvärk
 - Systemisk lupus erythematosus (SLE)
 - Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet "Endometriehyperplasi")
 - Epilepsi
 - Astma
 - Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi

- Risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer är ökad när enbart östrogen ges under lång tid (se avsnitt 4.8). Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar påtagligt denna risk.
- Tillägg för tibolon: För närvarande är endometriesäkerheten med tibolon oklar.
- För preparat med enbart östrogen:

För orala doser av estradiol > 2 mg, konjugerade ekvina östrogener > 1,25 mg och plåster > 50 mikrogram/dag har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte studerats. (Detta ska tydligt anges för dessa produkter.)

- Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.
- Tilläggsvarning som ska finnas i produktresumén för preparat med enbart östrogen: Behandling med enbart östrogen till kvinnor med tidigare endometrios kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

- En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier, inklusive the Million Women Study (MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen, östrogen-gestagen i kombination eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga HRT-preparat blir överrisken påtaglig inom några få års användning och ökar med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.
- I MWS var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina östrogener (conjugated equine oestrogens, CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med gestagen, oavsett om gestagenet gavs sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.
- I WHI-studien kunde behandling med kontinuerliga konjugerade ekvina östrogener och medroxiprogesteronacetat (CEE +MPA) sammankopplas med bröstcancer, som var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.
- HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE) d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två – till trefaldigt högre risk hos behandlade kvinnor jämfört med icke behandlade. För kvinnor som inte använder HRT uppskattas att det under en 5-årsperiod inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 8 fall per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av VTE under en 5-års period hos friska kvinnor som använder HRT uppskattas till mellan 2 och 6 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 5 och 15 (bästa estimat = 9) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar egen eller familjär förekomst av VTE, uttalad fetma (BMI>30 kg/m²) och SLE. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.
- Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk. Vid egen eller stark familjär anamnes på VTE eller anamnes på återkommande spontanabort skall utredning göras för att utesluta anlag för trombofili. Tills dess att en bedömning av trombofila faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts är HRT kontraindicerad. Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.
- Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, speciellt efter ingrepp i bukhålan eller efter ortopediska ingrepp i nedre extremiteterna, bör uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet övervägas. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE, (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS d.v.s. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på allmän positiv effekt. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra HRT-produkter. Därför är det oklart om fynden avseende de konjugerade preparaten också gäller för andra HRT-produkter.

Stroke

- En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann, såsom ett sekundärt resultatutfall, en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor, som behandlades med CEE och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT uppskattades antalet fall av stroke under en period på 5 år vara omkring 3 per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 11 per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogen och MPA under 5 år uppskattades vara mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 1 och 9 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra HRT produkter.

Ovarialcancer

- Långtidsbehandling (minst 5 - 10 år) med enbart östrogen hos kvinnor, som genomgått hysterektomi, har associerats med en ökad risk för ovarialcancer i några epidemiologiska studier. Det är oklart om långtidsbehandling med HRT-kombinationspreparat innebär en annorlunda risk än behandling med enbart östrogen.

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i (preparatnamn) är förhöjd.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sex hormone binding globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Det finns inga säkra bevis för förbättrad kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det är inte känt om dessa resultat gäller för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra HRT-produkter.

4.5. Interaktioner

Följ 'CPMP Note for guidance for SPC'

Följande stycke är en modell, som kan modifieras om interaktionsstudier av aktuellt preparat skulle tyda på något annat. Betydelsen av graden av interaktion för en specifik produkt kan anges om den är känd. För kombinationspreparat ska även information om interaktion med gestagenet anges.

Metabolismen av östrogener (och gestagener) kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener (och gestagener). (För transdermala produkter kan följande text läggas till: Vid transdermal tillförelse undvikes första-passage effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen (och gestagen) antas påverkas i mindre utsträckning av andra substanser som inducerar enzymer.)

- Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener (och gestagener) är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil.

4.6. Gravitet och amning

1. Preparat med enbart östrogen (två möjligheter)

1.1 Indicerade till kvinnor utan kvarvarande uterus

Ej tillämpligt eftersom (Preparatnamn) endast är indicerat till kvinnor utan kvarvarande livmoder.

1.2. Indicerade till kvinnor med kvarvarande uterus

(Preparatnamn) är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med (preparatnamn), ska behandlingen snarast avbrytas. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med östrogen.

2. Preparat med östrogen/gestagen (fyra möjligheter)

2.1 Välkänt gestagen (d.v.s. humandata för graviditetsexposition finns) utan speciella effekter

(Preparatnamn) är ej indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med (Preparatnamn) ska behandlingen snarast avbrytas. Kliniska data från ett begränsat antal /ett stort antal graviditeter, som exponerats för (gestagenet) tyder inte på några fosterskadande effekter. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen + gestagen.

2.2 Välkänt gestagen (d.v.s. humandata för graviditetsexposition finns) med speciella effekter

(Preparatnamn) är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med (preparatnamn) ska behandlingen snarast avbrytas. Kliniska data från ett begränsat/stort antal graviditeter tyder på att (gestagenet) kan ha fosterskadande effekter (**specificeras**).

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen + gestagen.

2.3 Nytt gestagen eller gestagen utan humandata för graviditetsexposition. Inga betydande effekter i djurstudier.

(Preparatnamn) är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med (preparatnamn) ska behandlingen snarast avbrytas. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med (gestagen). Djurstudier tyder inte på några toxiska effekter på reproduktionen.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och andra gestagener.

2.4 Nytt gestagen eller gestagen utan humandata för graviditetsexposition. Potentiellt negativa effekter i djurstudier.

(Preparatnamn) är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med (preparatnamn) ska behandlingen snarast avbrytas. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med (gestagen). Djurstudier tyder på att toxiska effekter på reproduktionen kan förekomma (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och andra gestagener.

Amning

(Preparatnamn) är inte indicerat under amning.

4.8 Biverkningar

Detta avsnitt skall följa 'CPMP Note for Guidance on the SPC' och ska innehålla följande specifika punkter:

- Ett inledande avsnitt som anger en ungefärlig uppskattning av hur stor andel (%) av behandlade kvinnor som kan förväntas uppleva biverkningar samt en uppgift om alla biverkningar, som rapporterats hos $\geq 10\%$ av patienterna i kliniska prövningar.
- Därefter skall en tabell följa, som inkluderar alla biverkningar rapporterade under de kliniska prövningarna. Tabellen bör ha följande format:

Organsystem t.ex. MedDRA SOC nivå	Vanliga biverkningar >1/100, < 1/10	Mindre vanliga biverkningar >1/1000, <1/100	Sällsynta biverkningar >1/10000, <1/1000
---	--	---	---

MedDRA High Level Terms och specifika Preferred Term ADRs kan användas i denna tabell. Biverkningar som inkluderas under "sällsynta" kan finnas bland klasseffekter av östrogener.

Bröstcancer

Den totala risken för bröstcancer ökar med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT, enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI).

För HRT med enbart östrogen, visar både en reanalys av originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka >80% av HRT användningen bestod av preparat enbart innehållande östrogen) och data från den epidemiologiska MWS-studien ungefär lika stor relativa risken (RR), d.v.s. 1,35 (95% CI 1,21-1,49) respektive 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

För HRT med östrogen och gestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad totalrisk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.

MWS rapporterade att olika typer av HRT med östrogen-gestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR=2,00; 95% CI: 1,88-2,12) än HRT med enbart östrogen (RR=1,30; 95% CI: 1,21-1,40) eller användning av tibolon (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI rapporterade en skattad relativ risk på 1,24 (95% CI 1,01-1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen CEE + MPA jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS och WHI studierna presenteras nedan:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i västvärlden, uppskattade MWS att:

- Bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1000 få en bröstcancerdiagnos mellan åldrarna 50 och 64 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT kommer antalet extra fall under motsvarande period att vara:
 - Bland användare av enbart östrogen
 - mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1,5) under 5 års användning
 - mellan 3 och 7 (bästa estimat = 5) under 10 års användning.
 - Bland användare av östrogen-gestagen i kombination
 - mellan 5 och 7 (bästa estimat = 6) under 5 års användning
 - mellan 18 och 20 (bästa estimat = 19) under 10 års användning.

WHI-studien uppskattade efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år att kombinationen CEE + MPA skulle orsaka 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår.

Enligt beräkningar från data i WHI-studien har följande skattning gjorts:

- Bland 1000 kvinnor i placebogrupperna skulle
 - Ca 16 fall av invasiv bröstcancer diagnostiseras på 5 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder kombinationen CEE + MPA, skulle antalet extra fall av bröstcancer bli
 - Mellan 0 och 9 (bästa estimat = 4) under 5 års användning.

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45-65) (se avsnitt 4.4).

Endometrie-cancer (*extra text avseende tibolon inom parentes*)

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer med ökad behandlingstid med östrogen utan gestagentillägg. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år, som inte använder HRT, cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie-cancer per 1000. Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den rapporterade riskökningen för endometrie-cancer mellan 2 och 12 gånger, jämfört med icke behandlade kvinnor. Tillägg av gestagen till en behandling med enbart östrogen reducerar kraftigt denna ökade risk. (*För närvarande är endometriesäkerheten med tibolon oklar*).

- Efter tabellen ska andra sällsynta biverkningar (vanligen klasseffekter), som är gemensamma för alla HRT preparat och specifika texter som tagits fram av PhVWP (Pharmacovigilance working party) eller andra relevanta grupper anges.

Exempel på efter-tabell text:

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t.ex. endometrie-cancer
- Venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos lokaliserad till ben- eller bäcken och lungemboli, är vanligare bland kvinnor, som använder hormonell substitutionsbehandling än hos obehandlade. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- Hjärtinfarkt och stroke
- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens (se avsnitt 4.4)

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Estradiol/estradiolvalerat: Den aktiva substansen, syntetiskt 17β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi. (*Observera, gäller endast för produkter där osteoporosprofylax är en godkänd indikation*).

eller

Konjugerade ekvina östrogen: De aktiva substanserna är sulfatestrar av östron, ekvilininsulfat och $17\alpha\beta$ -estradiol. Dessa substanser ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi. (*Observera, gäller endast för produkter där osteoporosprofylax är en godkänd indikation*).

Gestagen: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och -cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

All annan information i detta avsnitt ska begränsas till godkända indikationer och potentiella bieffekter (se kommentar nedan angående lipideffekter).

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster.
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
 - Regelbundna bortfallsblödningar uppträdde hos x% av kvinnorna och varade i genomsnitt X dagar. Bortfallsblödningen startade som regel X dagar före/efter sista tabletten med gestagentillägg. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos z% av kvinnorna under de första tre månaderna och av q% under behandlingsmånaderna 10-12. Amenorré (ingen blödning eller stänklödning) sågs i Y% av cyklerna under första behandlingsåret. (För cyklisk eller sekventiell behandling)
 - eller: Amenorré rapporterades hos X% av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Blödning och/eller stänklödning förekom hos z% av kvinnorna under de första tre månaderna och av q% under behandlingsmånaderna 10-12. (För kombinerad kontinuerlig behandling.)

- Osteoporosprofylax:
 - Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - Resultat från WHI studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
 - Efter ...års behandling med (preparatnamn) hade benmineralinnehållet (BMD) i ländryggen ökat med $X\% \pm y\%$ (medelvärde \pm SD). W% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.
 - (Preparatnamn) hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter X år var $Q\% \pm y\%$ (medelvärde \pm SD) i lårbenshalsen och $Z\% \pm y\%$ (medelvärde \pm SD) i hela höften. W% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen.

- Information om biokemiska markörer för benresorption och bennybildning ska inte inkluderas. BMD anses vara en bättre surrogatmarkör för frakturrisik än biokemiska markörer.

- Information om serumlipider (alla produkter):
Förändringar i serumlipidmönster ska inte inkluderas, eftersom sådan information inte har relevans för någon av de nuvarande indikationerna för HRT. Eftersom man inte kunnat påvisa några positiva effekter på primär och sekundär prevention av kranskärlssjukdom av behandling, är den kliniska betydelsen av uppmätta förändringar i serumlipider okänd och deras betydelse för produktsäkerheten kan starkt ifrågasättas.

5.2. Farmakokinetiska uppgifter

Se 'CPMP Note for guidance on the SPC'.

- För alla HRT produkter ska detta avsnitt innehålla sifferuppgifter om C_{max} , C_{medel} , och C_{min} (dalvärde) för plasmanivåer av östrogen och gestagen.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga specifika rekommendationer. Se 'CPMP Note for guidance on the SPC'. Endast information som har betydelse för förskrivaren ska inkluderas.

Om djurstudier har antytt embryotoxiska eller andra effekter skall detta anges här men också korsrefereras till avsnitt 4.6.