

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrofem 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

estrofem 1 mg: jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 37,3 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Punainen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa koodi NOVO 282. Halkaisija 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille.

Estrofem on tarkoitettu erityisesti naisille, joilta on kohtu poistettu ja jotka eivät sen vuoksi tarvitse estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa.

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Estrofem on pelkkää estrogeenia sisältävä valmiste hormonikorvaushoitoon. Estrofem-tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä ilman keskeytystä. Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on kolmen kuukauden hoidon jälkeen riittämätön, eli oireet eivät ole riittävästi lieventyneet tai valmisteen siedettävyyden ei ole tyydyttävää, saattaa olla aiheellista vaihtaa suurempaan tai pienempään Estrofem-annokseen.

Estrofem voidaan aloittaa minä päivänä tahansa naisille, joilla ei ole kohtua. Naisille, joilla on kohtu jäljellä, mutta ei kuukautisia ja jotka siirtyvät Estrofem-hoitoon jaksottaisesta hormonikorvausvalmisteesta, Estrofem-hoito voidaan aloittaa 5. vuotopäivänä. Tällöin hoitoon pitää aina yhdistää progestiini vähintään 12-14 päivän ajaksi. Jos siirrytään jatkuvasta yhdistelmävalmisteesta, Estrofem (yhdessä progestiinin kanssa) voidaan aloittaa minä päivänä tahansa. Progestiinin tyyppin ja annoksen tulee olla riittävä ehkäisemään estrogeenista riippuvaista endometriumien lisäkasvua (ks. myös kohta 4.4).

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa mahdollisimman pian seuraavan 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Progestiinia ei suositella lisättäväksi naisille, joilta kohtu on poistettu, ellei heillä ole aiemmin todettu endometrioosia.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboositaipumus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Aktiivinen tai hiljattain esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoetulokset eivät ole normalisoituneet
- Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle, lueteltu kohdassa 6.1.
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Riski-hyötysuhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

Munasarjojen toimintahäiriöstä tai leikkauksesta johtuvan ennenaikaisen menopaussin hoidosta on vain vähän kokemuksia, joten myös riskeistä, jotka liittyvät ennenaikaisen menopaussin hoidossa käytettävään hormonikorvaushoitoon, on vain vähän tietoa. Nuoremmilla naisilla esiintyvistä matalammasta absoluuttisesta riskitasosta johtuen riskien ja hyödyn tasapaino voi olla kuitenkin suotuisampi nuoremmilla naisilla kuin vanhemmilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvítettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Kliininen (mukaanlukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. "Rintasyöpä" alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Estrofem-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometriosisi
- Tromboemolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen:

Estrofem-hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- Raskaus.

Endometriumien liikakasvu ja syöpä

Endometriumien liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena ainakin 10 vuotta.

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyvää suurentunutta riskiä voidaan ehkäistä lisäämällä hoitoon progestiini vähintään 12 päiväksi syklin aikana naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina naisilla, joilla on kohtu jäljellä. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto ilmaantuu hoidon jatkuessa tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumien biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Pelkkä estrogeenistimulaatio voi johtaa pahanlaatuisten kasvainten tai niiden esiasteiden muodostumiseen endometriosisista jääneissä pesäkkeissä. Sen vuoksi progestiinia tulee harkita lisättäväksi estrogeenikorvaushoitoon naisille, joilta kohtu on poistettu endometriumien liikakasvun vuoksi, jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometriosisista.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita, tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ei löydetty rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, joilta oli kohtu poistettu ja jotka saivat pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on enimmäkseen raportoitu pientä rintasyöpäriskin nousua, joka on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboemبولian (s.o. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhemässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboemبولiariski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemبولian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeminen lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian estämiseksi tulee harkita. Jos elektivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboemبولioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena tromboosi, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tromboottinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemبولian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti. Satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista ei löytynyt suurentunutta

sepelvaltimotaudin riskiä naisilla, joilta oli kohtu poistettu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteeseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen mitattuna proteiiniin sitoutunut jodi (PBI), S-tyroksiini (S-T4; pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai S-trijodityroniini (S-T3; radioimmunologinen määrittäminen). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, so. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittivat jatkuvan yhdistelmähoiton tai pelkän estrogeenin 65 ikävuoden jälkeen.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti-C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuvia, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuvia tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

Apuaineet

Estrofem-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivien entsyymien, erityisesti sytokromi P450-entsyymien toimintaa. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitävastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum Perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti-C -virusinfektion hoitoon tarkoitettua ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuvia, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuvia tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrofem-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Estrofem-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetys

Estrofem-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Estrofem-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa vähemmälle kuin 10 %:lle potilaista tuli haittavaikutuksia. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat rintojen arkuus/kipu, vatsakipu, turvotus ja päänsärky.

Alla mainittuja haittavaikutuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa Estrofem-hoidon aikana.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen > 1/10	Yleinen > 1/100; < 1/10	Melko harvinainen > 1/1 000; < 1/100	Harvinainen > 1/10 000; < 1/1 000
Psyykkiset häiriöt		Depressio		
Hermosto		Päänsärky		
Silmät			Näköhäiriöt	
Verisuonisto			Laskimon embolia	
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu tai pahoinvointi	Dyspepsia, oksentelu, ilmavaivat tai turvotuksen tunne vatsan alueella	
Maksa ja sappi			Sappikivitauti	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma tai urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkakrampit		
Sukupuolielimet ja rinnat		Rintojen arkuus, suureneminen tai kipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu		

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Estrofem-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Nämä spontaanit haittavaikutusilmoitukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000, tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Kauppaantuonnin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esitettyjä esiintymistiheyksiä tulee tulkita tässä valossa:

- Immuunijärjestelmä: yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Hermosto: migreenin vaikeutuminen, aivohalvaus, huimaus, depressio
- Ruoansulatuselimistö: ripuli
- Iho ja ihonalainen kudos: alopesia
- Sukupuolielimet ja rinnat: epäsäännöllinen verenvuoto emättimestä*
- Tutkimukset: verenpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muun estrogeenihoidon yhteydessä:

- Sydäninfarkti, kongestiivinen sydänsairaus
- Laskimon tromboembolia, s.o. syvä jalan tai lantion tromboosi ja keuhkoembolia
- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura, pruritus
- Emättimen kandidoosi

- Estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumsyöpä (ks. kohta 4.4), endometriumin liikakasvu tai kohdun fibroomien koon suureneminen*
- Unettomuus
- Epilepsia
- Sukupuolivietin häiriöt (määrittelemättömät)
- Astman vaikeutuminen
- Mahdollinen dementia (ks. kohta 4.4).

* Naisilla, joilla on kohtu jäljellä

Rintasyöpäriski

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			

50	26,6	1,8	20,8
----	------	-----	------

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisääntynyt riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (CEE, conjugated equine estrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)
* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpärisikin suurenemista. ** Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.			

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu jäljellä

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumsyövän lisääntynyt riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:tta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksottainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset on esitetty alla.

WHI-tutkimukset – VTE:n lisääntynyt riski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimukset yhdistettynä – iskeemisen aivohalvauksen* lisääntynyt riski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksena voi ilmetä pahoinvointia ja oksentelua. Spesifistä antidoottia ei tunneta ja hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03.

Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa menopaussissa olevien naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Novo Nordiskin oraalisesti annosteltavan Estrofem-valmisteen sisältämä mikrokiteinen 17 β -estradioli imeytyy nopeasti ja tehokkaasti ruoansulatuskanavasta. Noin 44 pg/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 30–53 pg/ml) plasmassa saavutetaan 4-6 tunnin kuluttua 2 mg annoksen ottamisesta. 17 β -estradiolin puoliintumisaika on suunnilleen 14-16 tuntia. Yli 90 % 17 β -estradiolista sitoutuu plasman proteiineihin.

17 β -estradioli hapettuu estroniksi, mikä puolestaan muuttuu estronisulfaatiksi. Molemmat muutokset tapahtuvat pääosin maksassa. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen ja imeytyvät sitten takaisin suolistosta. Tämän enterohepaattisen kierron aikana tapahtuu hajoaminen. 17 β -estradioli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan (90-95 %) biologisesti inaktiivisina glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina tai ulosteisiin (5-10 %) enimmäkseen konjugoitumattomina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on matala. Eri eläinlajien sekä eläinten ja ihmisten välisten erojen vuoksi prekliinisillä tuloksilla on rajallinen ennustettavuusarvo estradiolin käytössä ihmisillä.

Koe-eläimillä estradioli tai estradiolivaleraatti vaikuttivat sikiökuolleisuuteen jo suhteellisen pienillä annoksilla; urogenitaalialueen epämuodostumia ja urossikiöiden feminisaatiota on todettu.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun vaaraan ihmiselle kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvetäessä muissa osioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hydroksipropyyliluloosa

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), propyleeniglykoli ja talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päivyripakkaus.

28 tabletin päivyriasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä.
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä.
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12623

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estrofem 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller estradiol 1 mg (som estradiolhemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

estrofem 1 mg: varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 37,3 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Röda filmdragerade, runda, bikonvexa tabletter, märkta NOVO 282. 6 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Estrofem är avsett särskilt för hysterektomerade kvinnor som av denna orsak inte behöver använda en östrogen-gestagenkombination.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Estrofem är ett HRT-preparat innehållande enbart östrogen. En Estrofem tablett intas oralt varje dag utan uppehåll. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Om terapivaret efter 3 månaders behandling är otillräckligt, dvs. symtomen inte har lindrats tillräckligt eller preparatet inte tolereras tillräckligt väl, kan det vara indicerat att byta till en större eller mindre Estrofem-dos.

Estrofem-behandlingen kan påbörjas vilken dag som helst hos hysterektomerade kvinnor. Hos icke-hysterektomerade kvinnor med amenorré som övergår till Estrofem-behandlingen från ett periodiskt HRT-preparat kan Estrofem-behandlingen påbörjas den 5:e blödningsdagen. I detta fall måste behandlingen alltid kombineras med ett gestagen i minst 12–14 dagar. Kvinnor som går över från ett kontinuerligt kombinationspreparat kan påbörja behandling med Estrofem (tillsammans med ett gestagen) vilken dag som helst. Gestagentypen och -dosen bör vara tillräcklig för att förebygga östrogenberoende endometriehyperplasi (se även avsnitt 4.4).

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tabletten tas så snart som möjligt inom 12 timmar. Om mer än 12 timmar gått ska tabletten kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning hos icke-hysterektomerade kvinnor.

Tillägg av ett gestagen rekommenderas inte för hysterektomerade kvinnor om de inte tidigare har fått diagnosen endometrios.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången bröstcancer
- Känd, misstänkt eller tidigare genomgången östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Pågående eller tidigare venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C-, protein S- eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4))
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina pectoris, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Det finns endast begränsade erfarenheter av behandling av prematur menopaus orsakad av en funktionsstörning i äggstockarna eller en operation, så även kunskapen kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen 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 sjuksköterska (se Bröstcancer nedan). Undersökningar av bröstet, inklusive lämpliga avbildningsmetoder som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande vårdpraxis 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 kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estrofem. Sådana sjukdomstillstånd är särskilt:

- Leiomyom (godartad tumör i livmodern) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)

- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per behandlingscykel av icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna hos icke-hysterektomerade kvinnor. 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.

Stimulering med enbart östrogen kan leda till uppkomsten av elakartade tumörer eller förstadier till sådana i resterna av endometrioshärdar. Av denna orsak bör man överväga ett tillägg av gestagen till östrogensättningsbehandlingen hos kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometriehyperplasi, om man känner till att endometriosrester finns kvar.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

I studien Women's Health Initiative (WHI) konstaterades ingen ökad risk för bröstcancer hos hysterektomerade kvinnor som fick HRT som enbart bestod av östrogen. I observationsstudier har mestadels en liten ökning av risken för bröstcancer rapporterats, vilken är mindre än risken hos dem som använder ett kombinerat östrogen-gestagen (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i bröstkörtelvävnaden. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer från mammografibilder.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen finns, enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en

lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en ärftlig trombofil defekt identifieras eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom, som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT. Randomiserade kontrollerade studier påvisade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomerade kvinnor som använde enbart östrogen HRT.

Ischemisk stroke

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

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogenbehandling eller behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogen kan inducera eller försämra symtom på hereditärt och förvärvat angioödem.

Östrogen ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade helhetsnivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade helhetsnivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Förhöjning av ALAT-värden

I kliniska provningar på patienter som behandlats för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogen än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogen, bör försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Hjälpämnen

Estrofem tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogen.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogen kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska prövningar med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet dock iakttas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Estrofem är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Estrofem, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultat från de flesta epidemiologiska studier hittills, där fostret oavsiktligt utsatts för östrogener, visar inga teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estrofem är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Estrofem tabletter har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

Under kliniska prövningar fick färre än 10 % av patienterna biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var ömhet/smärta i bröstet, magsmärta, svullnad och huvudvärk.

Följande biverkningar förekom i kliniska prövningar under behandling med Estrofem.

Organsystem	Mycket vanliga > 1/10	Vanliga > 1/100; < 1/10	Mindre vanliga > 1/1 000; < 1/100	Sällsynta > 1/10 000; < 1/1 000
Psykiska störningar		Depression		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		
Ögon			Synstörning	
Blodkärl			Venös emboli	
Magtarmkanalen		Magsmärta eller illamående	Dyspepsi, kräkningar, gasbesvär eller känsla av svullnad i buken	
Lever och gallvägar			Gallstenssjukdom	

Hud och subkutan vävnad			Utslag eller urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Benkramper		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Ömhet i bröstet, förstorade bröst eller smärta i bröstet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Ödem		
Undersökningar		Viktökning		

Erfarenheter efter marknadsföring

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar generellt bedömts ha möjligt samband med behandling med Estrofen. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (< 1/10 000, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Av biverkningar som framkommit efter marknadsföring är speciellt välkända och lindriga biverkningar föremål för underrapportering, vilket bör beaktas vid tolkning av uppgifterna:

- Immunsystemet: allmänna överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion/chock)
- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän, stroke, yrsel, depression
- Magtarmkanalen: diarré
- Hud och subkutan vävnad: alopeci
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: oregelbunden vaginalblödning*
- Undersökningar: blodtrycksförhöjning.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med övrig östrogenbehandling:

- Hjärtinfarkt, kongestiv hjärtsjukdom
- Venös tromboembolism, dvs. djup ventrombos i benet eller bäckenet och lungemboli
- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: leverfläckar, erythema multiforme, knölros, vaskulär purpura, pruritus
- Vulvovaginal kandidos
- Östrogenberoende neoplasier; benigna och maligna, t.ex. endometrie cancer (se avsnitt 4.4), endometriehyperplasi eller ökad storlek på livmoderfibrom*
- Sömlöshet
- Epilepsi
- Störningar i könsdriften (icke definierade)
- Försvårad astma
- Trolig demens (se avsnitt 4.4).

*Hos icke-hysterektomerade kvinnor

Risk för bröstcancer

För kvinnor som tagit enbart östrogen är en ökad risk att insjukna lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en femårsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (ålder 50–54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²). Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en tioårsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (ålder 50–59 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 10 år
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²). Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Women's Health Initiative-studier (WHI), USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogen (CEE, conjugated equine estrogen)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Östrogen-gestagen (CEE, konjugerade östrogen + MPA, medroxiprogesteronacetat)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

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

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

Risk för endometrie cancer

Postmenopausal icke-hysterektomerade kvinnor

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT, eftersom det ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd med enbart östrogen och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogenbehandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien Million Women Study (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie cancer (Relativ risk på 1,0 (0,8–1,2)).

Risk för ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan.

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogrupperna under en 5-årsperiod	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* Studie på kvinnor utan livmoder			

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för iskemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan iskemisk och hemorragisk stroke.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till www.fimea.fi eller Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Överdoser kan yttra sig i form av illamående och kräkningar. Någon specifik antidot finns inte. Behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor under menopaus och lindrar menopausala symtom.

Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av Novo Nordisk-preparatet Estrofem som innehåller 17 β -estradiol i mikroniserad form sker ett snabbt upptag från magtarmkanalen. En maximal plasmakoncentration av 17-beta-estradiol på cirka 44 pg/ml (intervall: 30–53 pg/ml) uppnås inom 4–6 timmar efter intag av en dos på 2 mg. Halveringstiden för 17 β -estradiol är cirka 14–16 timmar. Plasmaproteinbindningen för 17 β -estradiol är över 90 %.

17 β -estradiol oxideras till estron som i sin tur omvandlas till estronsulfat. Båda omvandlingarna sker huvudsakligen i levern. Östrogenerna utsöndras i gallan och absorberas sedan tillbaka från tarmkanalen. Under detta enterohepatiska kretslopp sker en nedbrytning. 17 β -estradiol och dess metaboliter utsöndras i urinen (90–95 %) som biologiskt inaktiva glukuronid- och sulfatkonjugat, eller i faeces (5–10 %) mestadels okonjugerade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av östrogener är låg. På grund av den stora skillnaden mellan djurarter och mellan djur och människa är prekliniska resultat av begränsat värde för att förutsäga effekten på människa.

Djurstudier har visat embryofetala effekter av estradiol eller estradiolvalerat redan vid relativt låga doser; urogenitala missbildningar och feminisering av manliga foster observerades.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver vad som redan beaktats under andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hydroxipropylcellulosa

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), propylenglykol och talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28 tabletter, 3 x 28 tabletter i kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande tre delar:

- Bas tillverkad av färgad ogenomskinlig polypropylen.
- Ringformat lock tillverkat av genomskinlig polystyren.
- Vridbar innerskiva tillverkad av färgad ogenomskinlig polystyren.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12623

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.07.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 10.01.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.3.2023