

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrena 0,1% geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää 1,0325 mg estradiolihemihydraattia, joka vastaa 1,00 mg vedetöntä estradiolia. Jokainen annos sisältää 0,5 g geeliä, joka vastaa 0,5 mg estradiolia (0,516 mg estradiolihemihydraattia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: propyleeniglykoli (6,0 mg).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Valmisteen kuvaus: läpikuultava hajuton geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito estrogeenipuutoksen aiheuttamiin vaihdevuosiin liittyviin oireisiin. Käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vain vähän kokemusta.

4.2. Annostus ja antotapa

Estrena-geeli on pakattu annospumpullisiin pulloihin.

Kun uusi pullo otetaan käyttöön, tulee annospumppu täyttää painamalla sitä muutaman kerran. Ensimmäistä annosta ei tule käyttää, sillä se voi olla liian pieni.

Kukin painallus antaa 0,5 g geeliä, joka vastaa 0,5 mg estradiolia.

Annostus

Keskimääräinen annos on 1,5 g geeliä päivässä, eli 3 peräkkäistä annosta, 24 - 28 päivän ajan.

Aloituserä annos on 0,5 g geeliä päivässä 24 - 28 päivän ajan.

Tätä aloituseräannosta voidaan sovittaa yksilöllisten tarpeiden mukaan.

Yksilöllinen annos vaihtelee välillä 0,5 g – 3 g geeliä päivässä.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja hoitoa jatkettaessa tulisi käyttää alhaisinta tehoavaa annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Naisille, joilla kohtu on tallella, on olennaista liittää hoitoon vähintään 12 - 14 päivän mittainen progestiinihoito jokaista sykliä kohden, jotta vältetään estrogeenin aiheuttama kohdun limakalvon liikakasvu.

Yksityiskohtaisemmat tiedot; ks. kohta 4.4, ”Kohdun limakalvon liikakasvu”.

Progestiiniä ei suositella naisille, joiden kohtu on poistettu, ellei potilaalla ole aiemmin todettu endometriosisi.

Estrena-geeliä voidaan annostella syklistesti tai jatkuvasti:

1. Syklinen (jaksoittainen) hoito 24 - 28 päivän ajan, jota seuraa 2 - 7 päivän hoitotauko. Progestiinia tulee antaa estrogeenihoidon lisänä vähintään syklin viimeisen 12 päivän ajan naisille, joiden kohtu on tallella. Tämän jakson aikana voi esiintyä vuotoa.
2. Jatkuva hoito, johon ei kuulu hoitotaukoja. Naisille, joiden kohtu on tallella, tulee hoitoon liittää progestiini vähintään 12 päivän ajaksi kuukaudessa. Progestiinihoidon päättyessä voi esiintyä vuotoa. Jatkovaa hoitoa suositellaan naisille, joilla estrogeenin puutoksen aiheuttamat oireet esiintyvät hoitotauon aikana.

Antotapa

Geeli levitetään kahden kämmenen suuruiselle alueelle. Potilas sivelee geelin puhtaalle, kuivalle, terveelle ja vahingoittumattomalle iholle mieluiten peseytymisen jälkeen aamulla tai illalla. Geeli levitetään vatsaan, reisiin, olkavarsiin tai hartioihin. Estrenaa ei saa sivellä rintoihin tai limakalvoille. Geelin joutumista silmiin tulee välttää. Geeliä ei tarvitse hieroa, ennen pukeutumista kehoitetaan kuitenkin odottamaan 2 minuuttia.

Estrena ei värjää vaatteita. Kädet tulee pestä levityksen jälkeen.

Estrena-annoksen unohtaminen voi aiheuttaa välivuotoa ja tiputteluvuotoa.

Potilaille on kerrottava, että lapset eivät saa olla kosketuksissa ihoalueeseen, jolle estradioligeeliä on levitetty (ks. kohta 4.4).

4.3. Vasta-aiheet

- todettu, aiempi tai epäilty rintasyöpä
- todettu tai epäilty estrogeeni riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- selvittämätön verenvuoto sukupuolielimistä
- hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- tämänhetkinen tai aiempi laskimotukos (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- todettu trombofilinen sairaus (esim. proteiini C-, proteiini S- tai antitrombiinipuutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboemolinen sairaus (rasitusrintakipu, sydäninfarkti)
- akuutti tai aiempi maksasairaus, jonka jälkeen maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille aineille
- porfyria.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito pitäisi aloittaa vain sellaisten vaihdevuosiin liittyvien oireiden hoitoon, jotka huonontavat elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hormonikorvaushoidon hyödyt ja haitat tulee arvioida huolellisesti ainakin kerran vuodessa ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt voittavat haitat.

Näyttöä ennen aikaisten vaihdevuosien hoitoon liittyvistä riskeistä on niukasti. Koska nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on pieni, voi hyöty-haittasuhde olla näillä naisilla kuitenkin suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärin tutkimus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenaloittamista potilaan henkilökohtainen ja hänen lähisukunsa aiemmat sairaudet tulee selvittää tarkasti. Potilaalle tulee tehdä perusteellinen tutkimus, joka kattaa lantion ja rinnat. Erityistä huomiota pitää kiinnittää vasta-aiheisiin ja käyttöön liittyviin varotoimiin. Hoidon aikana on suositeltavaa tehdä määrääikaistarkastuksia, joiden tiheys ja luonne määritellään yksilöllisesti.

Potilaille tulee selvittää, millaisista muutoksista rinnoissa heidän tulee kertoa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. ”Rintasyöpä” alla). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamismenetelmät kuten mammografia, tulee tehdä nykyisen hyväksytyyn seulontakäytännön mukaan potilaan yksilölliset tarpeet huomioon ottaen.

Seuranta edellyttävät tilat

Potilasta tulee seurata huolellisesti, jos jokin seuraavista tiloista on esiintynyt aiemmin ja/tai on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoiton aikana, sillä seuraavia tiloja voi esiintyä tai ne voivat pahentua Estrena-hoidon aikana. Erityisesti:

- leiomyooma (kohdun fibrooma) tai endometrioosi
- tromboemolisten häiriöiden riski (katso alla)
- estrogeeni riippuvaisen kasvaimen riskitekijöiden olemassaolo eli rintasyövän ensimmäisen asteen perinnöllisyys
- korkea verenpaine
- maksan toimintahäiriöt (esim. maksan adenooma)
- diabetes, johon voi liittyä verisuoniongelmia
- sappikivitauti
- migreeni tai kova päänsärky
- punahukka (SLE)
- aiempi kohdun limakalvon hyperplasia (katso alla)
- epilepsia

- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään lopettamiseen

Hoito on lopetettava välittömästi vasta-aiheiden ilmaantuessa tai seuraavissa tapauksissa:

- ikterus tai maksan toiminnan heikentyminen
- verenpaineen merkittävä kohoaminen
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen uudelleen
- raskaus.

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

- Kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riski kasvaa naisilla, joiden kohtu on tallella, kun käytetään pitkään pelkkää estrogeeniä. Kohdun limakalvon syövän kohonneen riskin on raportoitu olevan pelkkää estrogeeniä käyttävillä 2–12 kertaa suurempi verrattuna hoitoa käyttämättömiin, riippuen hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi olla kohonnut ainakin 10 vuoden ajan.
- Pelkkään estrogeenihoitoon liittyvää ylimääräistä riskiä voidaan ehkäistä liittämällä hoitoon progestiini syklisti vähintään 12 päivän ajaksi kuukautta/28 päivän jaksoa kohden, tai käyttämällä jatkuvaa estrogeeni-progestiinihoitoa potilaille, joiden kohtua ei ole poistettu.
- Yli 2 mg:n suun kautta otettavien estradioliannosten, yli 0,625 mg:n konjugoitujen hevosperäisten estrogeeniannosten, ja yli 50 mikrog/vrk sisältävien estrogeeni-laastareiden osalta progestiinin antamaa kohdun limakalvoa suojaavaa vaikutusta ei ole osoitettu.
- Hoidon ensimmäisten kuukausien aikana voi esiintyä kohtuverenvuotoa ja tiputteluvuotoa. Jos kohtuverenvuotoa tai tiputteluvuotoa ilmenee jonkin ajan kuluttua hoidon aloittamisesta tai hoidon keskeyttämisen jälkeen, syy tulee selvittää ja tarvittaessa tulee ottaa koepala kohdun limakalvosta pahanlaatuisten muutosten poissulkemiseksi.
- Pelkän estrogeenin aiheuttama stimulaatio voi johtaa syöpää edeltäviin tai pahanlaatuisiin muutoksiin endometriosipesäkkeissä. Tämän vuoksi on suositeltavaa lisätä hoitoon progestiini naisilla, joiden kohtu on poistettu endometriosin vuoksi. Progestiiniä on tarpeen erityisesti, jos kohdun poiston jälkeen on jäänyt endometriosipesäkkeitä.

Rintasyöpä

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

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, WHI (the Women's Health Initiative Study), ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1-4) vuoden käytön jälkeen.

Hoito pelkällä estrogeenilla

- WHI-tutkimuksessa ei havaittu kohonnutta rintasyöpäriskiä pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla, joiden kohtua ei ollut poistettu. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttävillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analysista 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 estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä voi vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeeniä 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, mukaan lukien WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimon tromboembolia

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Tällainen tapahtuma on todennäköisempi hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Yleisesti hyväksytyjä laskimotukoksen riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen vuodelepo, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen vaihe, SLE-tauti sekä syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotukoksen muodostumiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Kuten kaikkien postoperatiivisten potilaiden kohdalla, erityistä huomiota tulee kiinnittää leikkauksen jälkeisen laskimotukoksen ennaltaehkäisyyn. Jos pitkäaikainen vuodelepo on todennäköistä elektiivisen leikkauksen jälkeen, tulee mahdollisuuksien mukaan harkita hormonikorvaushoidon tilapäistä keskeyttämistä 4 - 6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen naisen täydellistä toipumista.
- Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla hormonikorvaushoidon hyötyjä ja siihen liittyviä riskejä on harkittava tarkkaan.
- Jos tätä lääkettä käyttävälle naiselle kehittyy laskimotromboembolia, on lääkkeen käyttö keskeytettävä. Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he havaitsevat tromboemboliaan viittaavia oireita (kuten kivulasta turvotusta toisessa jalassaan, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta)
- Laskimotromboemboolian riski on tavallista suurempi naisilla, joilla jo aiemmin on ollut laskimotromboembolia tai joilla on jokin tunnettu tromboembolioille altistava tila. Hormonikorvaushoito voi lisätä tätä riskiä. Tämän takia näille henkilöille hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen.

Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotukoksia, mutta joiden lähisukulaisilla on esiintynyt tukoksia nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteet on tarkoin selitetty (vain osa trombofilisistä häiriöistä havaitaan seulonnalla). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos todetaan trombofilinen häiriö, joka liittyy tukoksiin perheenjäsenillä, tai jos häiriö on ”vaikea” (esim. antitrombiini-, proteiini S - tai proteiini C -puutos tai häiriöiden yhdistelmä).

Sepelvaltimotauti (CAD)

- Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu todisteita sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla naisilla/naisilla, joilla ei ollut sepelvaltimotautia, jotka saivat hormonikorvaushoitoa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää tai pelkkää estrogeeniä.

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito

- Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on lievästi kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon aikana. Koska absoluuttinen riski lähtötilanteesta riippuu voimakkaasti iästä, on estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä hyvin alhainen terveillä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, mutta määrä kasvaa iän myötä.

Hoito pelkällä estrogeenilla

- Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu sepelvaltimotaudin lisääntyneitä esiintyvyyttä pelkkää estrogeeniä saavilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Iskeeminen aivohalvaus

- Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito ja pelkkä estrogeenihoito ovat yhteydessä 1,5-kertaisesti kohonneeseen iskeemisen aivohalvauksen riskiin. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, kohoaa aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla kuitenkin iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut sairaudet

- Estrogeeni voi aiheuttaa nesteen kertymistä, ja tästä syystä potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, tulee seurata huolellisesti.
- Estrogeenihoitoa tai hormonikorvaushoitoa saavia naisia, joilla on perinnöllinen hypertriglyseridemia, tulee seurata tarkoin, sillä harvoissa tapauksissa on todettu suun kautta otettavan estrogeenihoiton aiheuttavan haimatulehdukseen johtavaa plasman triglyseridipitoisuuden kasvua.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.
- Estrogeeni lisää tyroksiiniä sitovan globuliinin (TBG) määrää, josta seuraa tyroksiinihormonin lisääntyminen verenkierrossa mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina (PBI) T4-arvona (pylväskromatografialla tai radioimmunoanalyysillä (RIA)) tai T3-arvona (radioimmunoanalyysillä). T3- resiniin solunotto alenee johtaen TBG-tason nousuun. T4- ja T3-arvot pysyvät muuttumattomina. Muiden sitovien valkuaisaineiden pitoisuus seerumissa nousee, kuten kortikosteroideja sitovan proteiinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuus, josta on seurauksena veren kortikosteroidi- ja sukupuolihormonien pitoisuuden nousu. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasman valkuaisaineiden pitoisuudet voivat nousta (angiotensiini/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, keruloplasmiini).
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että todennäköisen dementiaan riski on kohonnut naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmäkorvaushoidon tai pelkän estrogeenikorvaushoidon 65 ikävuoden jälkeen.

ALAT-arvon nousu

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviriin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviiriin/pibrentasviiriin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviriin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5

Mahdollinen estradiolin siirtyminen

Jos varotoimia ei noudateta, on estradioligeelin siirtyminen toisiin henkilöihin mahdollista läheisessä ihokontaktissa.

Sen vuoksi on suositeltavaa noudattaa seuraavia varotoimia:

- potilaalle:
 - pese kädet saippualla geelin levittämisen jälkeen
 - peitä levitysalue vaateuksella, kun geeli on kuivunut
 - käy suihkussa ennen tämättyypisiä kontaktitilanteita.
- henkilöille, joita ei hoideta Estrena-geelillä:
 - jos olet ihokontaktissa levitysalueeseen, jota ei ole pesty tai peitetty vaateuksella, pese vedellä ja saippualla se ihoalue, jolle estradiolia on voinut siirtyä.

Estradiolin mahdollinen siirtyminen lapsiin

Estradioligeeliä voi siirtyä tahattomasti lapsiin ihoalueelta, jolle valmistetta on levitetty.

Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nuppuastetta ja rintojen suurentumista ja prepubertaalisilla pojilla ennen aikaista puberteettia, gynekomastiaa ja rintojen suurentumista tahattoman sekundaarisen estradioligeelialistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa tila korjautui, kun estradiolialtistus loppui.

Potilaita on neuvottava seuraavasti:

- Muiden, etenkin lasten, ei saa antaa olla kosketuksissa altistuneeseen ihoa lueeseen. A lue on peitettävä tarvittaessa vaatteilla. Jos lapsi on ollut kosketuksissa altistuneeseen ihoa lueeseen, lapsen iho on pestävä vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.
- Jos lapsi on saattanut altistua tahattomasti estradioligeelille ja hänellä havaitaan oireita tai löydöksiä (rintojen kehitystä tai muita sukupuoliseen kehitykseen liittyviä muutoksia), on otettava yhteys lääkäriin.

Apuaineet, joilla tiedetään olevan vaikutuksia

Valmiste sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkkeitä metabolia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymiä. Tällaisia ovat esimerkiksi kouristuksia ehkäisevät lääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja tulehdusta poistavat lääkkeet (rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirentsi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri ovat voimakkaita inhibiittoreita, niillä on metaboliaa kiihdyttäviä vaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), voivat kiihdyttää estrogeenin metaboliaa.

Ihon kautta tapahtuvassa annostelussa sivutetaan maksan kautta tapahtuva ensi-kierron metabolia ja siten (maksan) entsyymejä indusoivat aineet saattavat vaikuttaa vähemmän ihon läpi kuin oraalisesti annosteltuihin estrogeeneihin.

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

Estrogeeneja sisältävien hormonikorvaushoitojen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeeneja sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden on osoitettu merkittävästi pienentävän lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa, jos näitä käytetään samanaikaisesti. Vaikutus johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta, ja se voi heikentää kouristuskohtausten kontrollia. Vaikka mahdollista interaktiota hormonikorvaushoitojen ja lamotrigiinin välillä ei ole tutkittu, näiden valmisteiden välillä oletetaan esiintyvän samankaltainen interaktio, joka saattaa heikentää epilepsia-kohtausten kontrollia molempia lääkevalmisteita samanaikaisesti käytävillä naisilla.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrena-geeliä ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilaan havaitaan olevan raskaana Estrena-hoidon aikana, hoito on lopetettava.

Toistaiseksi epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu teratogeenisiä tai toksisia vaikutuksia sikiön tapauksissa, joissa äiti on vahingossa saanut estrogeeniä sisältävää valmistetta.

Imetys

Estrena-geeliä ei pidä käyttää imetyksen aikana

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia mahdollisista vaikutuksista ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Vakavat hormonikorvaushoitoon liittyvät haittavaikutukset mainitaan myös kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset”.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään hormonikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset haittavaikutukset ≥ 1/100, < 1/10</i>	<i>Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 1/1 000, < 1/100</i>	<i>Harvinaiset haittavaikutukset ≥ 1/10 000, < 1/1 000</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyysoireet	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Painon nousu tai lasku		
<i>Psykkiset häiriöt</i>		Masentunut mieliala	Ahdistuneisuus, heikentynyt tai lisääntynyt sukupuolivietti
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Migreeni
<i>Silmät</i>		Näköhäiriöt	Kyvyttömyys sietää piilolinsejä
<i>Sydän</i>		Sydämentykytys	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Vatsakivut, pahoinvointi	Dyspepsia	Vatsan turvotus, oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Ihottuma, kutina	Kyhmyruusu, urtikaria	Hirsutismi, akne
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihaskouristukset
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Verenvuodot kohdusta/emättimestä mukaan lukien tiputteluvuodot	Kivut rinnoissa, arat rintarauhaset	Kivuliaat kuukautiset, emätinvuodot, kuukautisia edeltävää oireyhtymää muistuttava tila, rintarauhasen kasvu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Turvotus	Uupumus

Jokaisen reaktion sekä sen synonyymien ja sitä läheisesti muistuttavien reaktioiden kuvaamiseksi on valittu mahdollisimman sopiva MedDRA-termi.

Rintasyöpäriski

- Naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan, on raportoitu kaksinkertaisesti kohonnut riski saada rintasyöpädiagnoosi.
- Pelkkää estrogeeniä käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön 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
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²) 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
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²) Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

US WHI - tutkimukset – rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä CEE estrogeenihoito			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
CEE + MPA estrogeeni & progestiini§			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu ja jossa ei todettu rintasyöpäriskin lisääntymistä. § Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten viiden hoitovuoden aikana ei havaittu riskin lisääntymistä. Viiden hoitovuoden jälkeen riski oli sen sijaan suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvausta.			

Kohdun limakalvon syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

Kohdun limakalvon syövän riski on noin 5 jokaista 1000 naista kohden, joiden kohtu on tallella ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa.

Pelkkää estrogeenikorvaushoitoa ei suositella naisille, joiden kohtu on tallella, koska se lisää kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Pelkän estrogeenihoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen kohdun limakalvon syövän kohonnut riski vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa 5:stä 55:een ylimääräiseen diagnoosiin 1000 naista kohden, jotka olivat iältään 50–65-vuotiaita.

Progestiinin lisääminen pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päivän ajaksi sykliä kohden voi estää riskin kohoamisen. *Million Women* -tutkimuksessa yhdistelmäkorvaushoidon (jaksottainen tai jatkuva) käyttö viiden vuoden ajan ei lisännyt kohdun limakalvon syövän riskiä (RR 1,0 [0,8–1,2]).

Munasarjasyövän riski

Pelkän estrogeenin tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttöön hormonikorvaushoitoa on yhdistetty lievästi kohonnut munasarjasyöpädiagnoosin riski (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.

Laskimon tromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisti kohonnut suhteellinen riski saada laskimon tromboembolia, eli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Tällainen tapahtuma on todennäköisempi hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Ohessa on esitetty tulokset WHI-tutkimuksista:

WHI-tutkimukset – Laskimon tromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikä (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää kohden
Pelkkä oraallinen estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraallinen estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus suoritettu naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on lievästi kohonnut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja progestiinin yhdistelmäkorvaushoitoa käyttävillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- Pelkkään estrogeenihoitoon sekä estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy 1,5-kertaisesti kohonnut suhteellinen riski saada iskeeminen aivohalvaus. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei ole kohonnut hormonikorvaushoidon aikana.
- Tämä suhteellinen riski ei riipu iästä tai käytön kestosta, mutta koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, kohoaa aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla iän myötä, ks. kohta 4.4.

WHI-tutkimusten yhdistetyt tulokset – Iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden aikana

Ikä (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää kohden 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Sappikivitauti
- Ihoon ja ihonalaiskudokseen liittyvät häiriöt: maksaläiskät, punavhoittuma (erythema multiforme), erythema nodosum, vaskulaarinen purppura.
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotäällä (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9. Yliannostus

Akuuttia toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei todettu viitteitä akuuttien haittavaikutusten riskistä useamman päiväannoksen tahattoman, suun kautta toteutuvan annostelun yhteydessä.

Yliannostus on hyvin epätodennäköistä, kun käytetään ihon kautta annosteltavaa valmistetta. Pahoinvointia, oksentelua ja lämpöisyyden nousua voi ilmetä joillakin naisilla. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa, joten hoidon on oltava oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ESTROGEENIT (sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit)

ATC-koodi: G03CA03

Vaikutusmekanismi

Luonnollinen estrogeeni ihon kautta annosteltuna.

Vaikuttava aine, synteettinen 17-beeta-estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa estrogeenintuotannon puutosta vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, ja lievittää vaihdevuosien aiheuttamia oireita.

Kliinisiin tutkimuksiin liittyvät tiedot:

Vaihdevuositiloihin liittyvät oireet helpottuivat ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

5.2. Farmakokineetiikka

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 1,5 g Estrena 0,1 % -geeliä (1,5 mg estradiolia) siveltyä 400 cm² suuruiselle alueelle vatsan iholle on aiheuttanut seerumin estradiolipitoisuuden asteittaisen kohoamisen, joka yhden antokerran jälkeen saavutti huippupitoisuuden 40 pg/ml. Kun annetaan sama annos samalle alueelle toistuvasti, saavutetaan steady-state -pitoisuus 4 päivän kuluessa. Keskimääräinen pitoisuus 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta on noin 40 pg/ml ja huippupitoisuus 22. päivänä on 70 pg/ml. Toistuva 3 g:n Estrena-annoksen käyttö johtaa 1,5 g annoksella saatujen AUC-arvojen kaksinkertaistumiseen.

Ihon kautta annetun estradiolin biologinen hyötyosuus riippuu ihoalueesta, jolle geeli levitetään ja vaihtelee eri henkilöillä. Tämän vuoksi annos tulee säätää yksilöllisesti klinisen vasteen mukaisesti.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on alhainen. Eri eläinlajien sekä eläinten ja ihmisten välisistä merkittävistä eroista johtuen prekliinisten tutkimusten ennustearvo on rajallinen, kun estrogeeniä annetaan ihmisille. Koe-eläimillä estradioli oli jo suhteellisen alhaisina pitoisuuksina sikiölle letaali; virtsa- ja sukupuolielimien epämuodostumia ja urossikiön feminisaatiota havaittiin.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksista ilmeni estrogeenisia vaikutuksia, jotka liittyvät molekyylin farmakologiseen vaikutukseen.

Valmiste on hoidon lievästi ärsyttävä ja silmiä ärsyttävä. Toistuvan paikallisen annostelun siedettävyyden on hyvä eikä valmiste ole herkistävä,

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Etanoli 96 %, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, dietyleeniglykolimonoetyylieetteri (Transcutol), karbomeeri (Karbopoli 1382), trolamiini, dinatriumedetaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiinipussi läpinäkymättömässä valkoisessa PP-muovista valmistetussa annospumppupullossa, joka sisältää 50 g geeliä. Pakkaus sisältää 1 tai 3 50 g pulloa.

Pumppu annostelee 0,5 g geeliä yhdellä painalluksella, tämä vastaa 0,5 mg estradiolia/annos.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13671

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Suomessa Fimean kotisivuilta (www.fimea.fi).

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Estrena 0,1 % gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller 1,0325 mg estradiolhemihydrat, vilket motsvarar 1,00 mg vattenfritt estradiol. Varje dos omfattar 0,5 g gel, vilket motsvarar 0,5 mg estradiol (0,516 mg estradiolhemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: propylenglykol (6,0 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.

Genomskinlig, luktfri gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling vid postmenopausala symtom orsakade av östrogenbrist. Erfarenheten av behandling hos kvinnor över 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Estrena gelen är förpackad i flaskor försedda med doseringspump.

Då en ny flaska tas i bruk ska doseringspumpen fyllas genom några pumpningar. Den första dos som frigörs ur pumpen ska inte användas, eftersom den kan vara för liten.

Varje pumpning doserar 0,5 g gel, vilket motsvarar 0,5 mg estradiol.

Dosering

Dosen är i medeltal 1,5 g gel (innebär 3 dospumpningar) per dag i 24–28 dagars tid.

Startdosen är 0,5 g gel per dag i 24–28 dagar.

Denna startdos kan justeras individuellt enligt behov.

Den individuella dosen varierar mellan 0,5 g och 3 g gel per dag.

Vid inledning och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid helst följas (se även avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som inte genomgått hysterektomi är det viktigt att inkludera en period på minst 12–14 dagar med gestagen under varje cykel för att undvika endometriehyperplasi. För mer detaljerad information, se avsnitt 4.4, ”Endometriehyperplasi och karcinom”.

Ett gestagentillskott rekommenderas inte till kvinnor som genomgått hysterektomi, ifall inte kvinnan tidigare diagnostiserats med endometrios.

Estrena kan användas antingen i cykler eller som fortgående behandling:

1. Cyklisk behandling i 24–28 dagar, följt av en paus på 2–7 dagar. Gestagen ska ges som tillskott åtminstone under cykelns sista 12 dagar till de kvinnor som inte genomgått hysterektomi. Blödningar kan förekomma under denna period.
2. Fortgående behandling utan pauser. Kvinnor som inte genomgått hysterektomi ska använda gestagen i minst 12 dagars tid varje månad. Då gestagenbehandlingen tar slut kan blödningar förekomma. Fortgående behandling rekommenderas till kvinnor som upplever symtom på östrogenbrist under behandlingsuppehållen.

Administreringssätt

Gelen ska bredas ut på ett område stort som en handflata. Patienten (kvinnan) ska applicera gelen på ett rent, torrt, friskt och oskadat hudområde; helst efter tvätt, antingen på morgonen eller kvällen. Gelen ska appliceras på mage, lår, överarmar eller axelparti. Estrena får inte appliceras på bröstet eller på slemhinnor. Kontakt med ögonen ska undvikas. Gelen behöver inte masseras in, men det lönar sig att vänta 2 minuter efter appliceringen innan man klär på sig. Estrena missfärgar inte kläderna. Händerna ska tvättas efter appliceringen. Om en dos Estrena glöms bort, kan detta leda till stänk- eller genombrottsblödningar. Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där estradiolgel har applicerats (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- konstaterad, tidigare eller misstänkt bröstcancer
- konstaterad eller misstänkt, östrogenberoende elakartad tumör (t.ex. endometriecancer)
- odiagnostiserad genital blödning
- obehandlad endometriehyperplasi
- aktuell eller tidigare venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- känd trombofil sjukdom (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin; se avsnitt 4.4)
- aktiv eller tidigare arteriell trombotisk händelse (*angina pectoris*, hjärtinfarkt)
- aktuell eller tidigare leversjukdom där levervärdena inte ännu normaliserats
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Hormonell substitution ska endast sättas in för behandling av sådana postmenopausala symtom som försämrar livskvaliteten. Fördelar och nackdelar med hormonell substitution ska utvärderas noggrant åtminstone en gång per år, och behandlingen fortsätts bara så länge som fördelarna överväger nackdelarna.

Bevis gällande de risker som är associerade med hormonell substitution vid behandling av prematur menopaus är begränsade. På grund av den låga nivån av absolut risk hos yngre kvinnor kan dock förhållandet mellan nytta och risker vara mer fördelaktigt hos dessa kvinnor i jämförelse mot äldre kvinnor.

Läkarundersökning och uppföljning

Innan en hormonell substitutionsbehandling påbörjas eller återupptas, ska en fullständig anamnes tas upp, både personlig och familjär. En grundlig undersökning (som inkluderar bäckenregion och bröst) ska göras med särskild hänsyn tagen till de kontraindikationer och försiktighetsåtgärder som rör 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 som ska rapporteras till läkare eller sjuksköterska (se "Bröstcancer" nedan). Undersökningar, inklusive lämplig avbildningsteknik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening, som anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver uppföljning

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 noggrant, eftersom dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estrena. Detta gäller i synnerhet:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis,
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer (d.v.s. första gradens arftlighet för bröstcancer)
- hypertoni
- funktionsstörningar i levern (t.ex. leveradenom)
- *diabetes mellitus* med eller utan kärilkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller kraftig huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till omedelbar utsättning av behandlingen

Behandlingen ska genast avbrytas om en kontraindikation upptäcks eller följande inträffar:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

- Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och karcinom när enbart östrogen administreras under en längre tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en 2 till 12 gånger större risk i jämförelse mot icke-behandlade kvinnor; beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Riskökningen förknippad med en behandling som innehåller enbart östrogen kan förebyggas genom cykliskt bruk av gestagen under minst 12 dagar per månad/en period på 28 dagar, eller genom fortgående kombinationsbehandling med östrogen-gestagen till patienter som inte genomgått hysterektomi.
- Endometrieskyddande effekt av gestagentillskott vid orala estradioldoser på mer än 2 mg, doser på mer än 0,625 mg av konjugerat östrogen från häst och östrogenplåster med mer än 50 mikrog/dygn har inte påvisats.
- Under de första månaderna av behandling kan genombrotts- och stänklödningar förekomma. Om sådana blödningar uppkommer då behandlingen redan pågått en tid, eller efter att behandlingen avbrutits, ska orsaken utredas och endometriebiopsi tas vid behov för att utesluta möjliga elakartade förändringar.
- Den stimulation som orsakas av enbart östrogen kan leda till förstadier till, eller elakartade förändringar i endometriovävnad. Därför rekommenderas tillskott av gestagen till kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometriovävnad. Gestagentillskott behövs särskilt om endometriovävnad blivit kvar efter hysterektomi.

Bröstcancer

- Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT (hormonell substitution) med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT. Risken blir påtaglig efter ca 3 (1–4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (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.

Resultaten från en omfattande metaanalys visar att den ökade risken minskar över tid efter att behandlingen avslutats. Den tid som krävs för att risken ska återgå till utgångsnivån beror på hur länge HRT använts. Om hormonell substitution använts i mer än fem år, kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

En hormonell substitutionsbehandling, och särskilt då en kombination av östrogen och gestagen, ökar densiteten på mammografibilder, vilket kan försvåra den radiologiska diagnostiseringen av bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som använder hormonell substitution med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, föreligger enligt epidemiologiska belegg från en omfattande metaanalys, en lätt förhöjd risk som blir uppenbar efter 5 års användning och minskar med tiden efter avslutad användning.

Vissa andra studier, däribland WHI-studien, tyder på att en användning av kombinerad hormonell substitution kan vara förknippad med en liknande, eller något lägre, risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

- Hormonell substitution är förenad med en 1,3 till 3 gånger ökad risk för att utveckla venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Allmänt kända riskfaktorer för venös tromboembolism inkluderar användning av östrogener, relativt hög ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/*postpartum*-perioden, SLE och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med uppkomst av venös tromboembolism.
- Som hos alla postoperativa patienter, bör särskild uppmärksamhet fästas vid förebyggande åtgärder för att förhindra venös tromboembolism efter ett kirurgiskt ingrepp. Om en längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas ett övervägande av att tillfälligt avbryta den hormonella substitutionsbehandlingen 4 - 6 veckor innan operationen. Behandlingen ska inte återupptas innan kvinnan återhämtat sig fullständigt (är mobiliserad).
- Kvinnor som redan får långvarig behandling med antikoagulantia kräver noggrann bedömning av nytta/risk-förhållandet för användning av hormonell substitution.
- Om venös tromboembolism utvecklas efter påbörjad behandling med detta läkemedel, ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare om de observerar symtom som kan tyda på tromboembolism (t.ex. vid smärtsam svullnad i det ena benet, plötslig bröstsmärta, dyspné).
- Risken för venös tromboembolism är större än vanligt hos kvinnor som redan tidigare upplevt venös tromboembolism eller med något tillstånd som är känt för att öka risken för tromboembolism. En hormonell substitutionsterapi kan öka denna risk. Hormonell substitution är därför kontraindicerat för dessa personer.

Kvinnor som inte tidigare upplevt venös tromboembolism, men som har en förstahandssläkting med anamnes på trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av alla trombofila defekter identifieras vid en sådan screening). Om någon trombofil defekt identifieras som kan kopplas till förekomsten av trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är ”svår” (t.ex. antitrombin-, protein S- eller protein C-brist, eller en kombination av defekter), så är hormonell substitution kontraindicerat.

Kranskärslsjukdom (CAD)

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med hormonell substitution med kombinerat östrogen-gestagen eller med enbart östrogen.

Kombinerad östrogen-gestagen-behandling

- Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

- I randomiserade kontrollerade studier sågs ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandlingar med kombinerat östrogen-gestagen och med enbart östrogen är associerade med en 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus, med den övergripande risken för stroke ökar med åldern hos kvinnor som behandlas med hormonell substitution, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Övriga sjukdomar

- Östrogener kan ge vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion observeras noga.
- Kvinnor med hereditär hypertriglyceridemi ska följas upp noggrant under östrogensubstitution eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta fall av förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid oral östrogenbehandling hos kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden av tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunologisk analys, RIA) och T3-nivåer (mätt med radioimmunologisk analys). T3-resinupptaget i celler minskar, vilket leder till ökade nivåer av TBG. Koncentrationerna av T4 och T3 förblir opåverkade. Även andra bindarproteiner ökar i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- En hormonell substitutionsbehandling förbättrar inte de kognitiva funktionerna. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad substitution eller hormonell substitution med enbart östrogen efter 65 års ålder.

ALAT-förhöjning

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Möjlig överföring av estradiol

Om alla försiktighetsåtgärder inte iaktas, föreligger en risk för överföring av estradiolgel till andra personer vid nära hudkontakt.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder:

- För patienten:
 - tvätta händerna med tvål efter applicering av gelen
 - täck över området med kläder då gelen torkat
 - duscha före eventuella kontaktsituationer.
- För personer som inte behandlas med Estrena gel:
 - om du kommer i kontakt med det hudområde där gel applicerats och huden inte tvättats eller täckts över med kläder, tvätta då det hudområde som eventuellt exponerats för estradiol med tvål och vatten.

Potentiell överföring av estradiol till barn

Estradiolgel kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har applicerats. Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol spray eller gel. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

Patienterna ska instrueras att:

- inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.
- söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiolgel uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

Hjälpämnen med kända effekter

Detta läkemedel innehåller propylenglykol, vilket kan ge hudirritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzym, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kraftiga hämmare, har dessa substanser metabolisminducerande effekter då de ges tillsammans med steroidhormoner.

Växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av östrogen.

Vid transdermal administrering undviks förstapassageeffekt i levern och transdermalt applicerade östrogener kan således påverkas mindre än orala östrogener av (lever)enzyminducerande ämnen.

Kliniskt sett kan en ökad metabolism av östrogen och gestagen leda till minskad effekt och ändrad uterinblödningsprofil.

Inverkan av hormonell substitution med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel med östrogener har vid samtidig användning visat sig leda till en betydande sänkning av lamotriginhalten i plasma. Detta beror på en induktion av glukuronideringen av lamotrigin, och kan leda till en försämrad anfallskontroll. Trots att inga studier gällande förekomsten av eventuella interaktioner mellan hormonell substitution och lamotrigin har utförts, antas samma interaktion förekomma även mellan dessa två, vilket kan leda till en försämrad anfallskontroll hos kvinnor som använder bägge dessa läkemedel samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Estrena gel ska inte användas under pågående graviditet. Om graviditet konstateras under behandling med Estrena ska behandlingen utsättas.

Hittills har inga teratogena eller toxiska effekter på foster observerats i epidemiologiska studier i fall där den väntande mamman oavsiktligt exponerats för preparat med östrogen.

Amning

Estrena är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande eventuella effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar förknippade med hormonell substitution omnämns även i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningar som rapporterats hos kvinnor som fått hormonell substitutionsbehandling presenteras i följande tabell. Biverkningarna är grupperade enligt MedDRAs organsystemklasser.

<i>Organsystem</i>	<i>Vanliga biverkningar ≥ 1/100, < 1/10</i>	<i>Mindre vanliga biverkningar ≥ 1/1 000, < 1/100</i>	<i>Sällsynta biverkningar ≥ 1/10 000, < 1/1 000</i>
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighetsreaktioner	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Viktökning eller viktnedgång		
<i>Psykiska störningar</i>		Nedstämdhet	Ångest, minskad eller ökad libido
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Svindel	Migrän
<i>Ögon</i>		Synstörningar	Oförmåga att tåla kontaktlinser
<i>Hjärtat</i>		Palpitationer	
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärtor, illamående	Dyspepsi	Svullen buk, kräkningar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudutslag, pruritus	<i>Erythema nodosum,</i> urtikaria	Hirsutism, akne
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelkramper
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Uterina/vaginala blödningar, inklusive stänklödningar	Smärta i bröstet, ömma bröst	Dysmenorré, vaginala flytningar, tillstånd som påminner om PMS, förstorade bröst
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Ödem	Utmattning

Möjligast lämpliga termer enligt MedDRA har valts för att beskriva alla reaktioner och deras synonymer samt nära likartade reaktioner.

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som tagit kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risknivån är beroende av användningstidens 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 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50 - 54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

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 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50 - 59 år) *	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

United States WHI studies - extra risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Relativ risk och 95 % konfidensintervall	Extra fall per 1 000 användare av hormonell substitution under 5 år (95 % konfidensintervall)
CEE enbart östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + MPA östrogen-gestagen[§]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* WHI-studien av kvinnor utan livmoder, som inte visade på en ökad risk för bröstcancer. § När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt hormonell substitution fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken däremot högre än hos icke-användare.			

Risk för endometrieccancer

Postmenopausala kvinnor med intakt livmoder

Risken för endometrieccancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder hormonell substitution.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av hormonell substitution med enbart östrogen, eftersom det ökar risken för endometrieccancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierade riskökningen för endometrieccancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra diagnostiserade fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av gestagen till behandlingen med enbart östrogen i minst 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien ”*Million Women Study*” visade fem års användning av kombinerad hormonell substitution (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (RR 1,0 [0,8-1,2]).

Risk för ovarialcancer

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier upptäcktes en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som för tidpunkten använde hormonell substitution jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonell substitution (riskkvot: 1,43; 95-procentigt konfidensintervall: 1,3 1- 1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar hormonell substitution i 5 år resulterar detta i omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar hormonell substitution kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor få diagnosen ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Hormonell substitutionsbehandling är associerad med en 1,3 - 3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året som hormonell substitution används (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI-studierna - extra risk för venös tromboembolism över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupper under 5 år	Risikförhållande och 95 % konfidensintervall	Extra fall per 1 000 användare av hormonell substitution
Enbart oralt administrerat östrogen*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oralt administrerad kombination av östrogen-gestagen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studien utförd hos kvinnor som genomgått hysterektomi.

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av hormonell substitution med kombinerat östrogen-gestagen och med en ålder på mer än 60 år (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Användning av enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagenbehandling är associerat med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av hormonell substitution.
- 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 hormonell substitution att öka med åldern, se avsnitt 4.4.

Alla WHI-studierna kombinerade - extra risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupper under 5 år	Risikförhållande och 95 % konfidensintervall	Extra fall per 1 000 användare av hormonell substitution under 5 år
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Övriga biverkningar som rapporterats i samban med östrogen-gestagen-behandling:

- Gallstenssjukdom
- Hud- och subkutana störningar: kloasma, *erytema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulär purpura.
- Trolig demens vid över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

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:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.

4.9 Överdoser

I studier gällande akut toxicitet konstaterades inga tecken på risk för akuta biverkningar i samband med överdosering där en dos motsvarande flera dagars normaldos av misstag intagits peroralt. Överdoser är mycket osannolikt vid bruk av transdermalt administrerat preparat. Illamående, kräkningar och genombrottsblödningar kan förekomma hos en del kvinnor. Ingen specifik antidot finns att tillgå, och behandlingen ska därför vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ÖSTROGENER (urin- och könsorgan samt könshormoner)
ATC-kod: G03CA03

Verkningsmekanism

Naturligt östrogen via transdermal administrering

Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent humant estradiol. Ämnet ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor i klimakteriet och lindrar menopausala symtom.

Information från kliniska prövningar

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under de första behandlingsveckorna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en farmakokinetisk studie gav 1,5 g Estrena 0,1 % gel (1,5 mg estradiol) utbrett över ett område på 400 cm² på magens hud en gradvis ökning av estradiolhalten i serum där man efter en appliceringsgång uppnådde en toppkoncentration på 40 pg/ml. Då samma dos upprepade gånger appliceras på samma område uppnås steady-state inom 4 dagar. 24 timmar efter den sista dosen är halten i cirka 40 pg/ml och den maximala koncentrationen dag 22 är 70 pg/ml.

Upprepade doser på 3 g Estrena leder till fördubblade AUC-värden i jämförelse mot läget med doser på 1,5 g. Biotillgängligheten för transdermalt administrerat estradiol beror på det hudområde på vilket gelen appliceras, och varierar individuellt. Dosen ska därför justeras individuellt på basen av klinisk respons.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos östrogener är låg. På grund av betydande skillnader mellan olika djurarter och människa är det prognostiska värdet av prekliniska studier begränsat vad gäller administrering av östrogen till människa. Hos försöksdjur är estradiol letalt för foster redan vid relativt låga halter. Missbildningar i urin- och könsorgan och feminisering av hanfoster har observerats.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade endast sådana effekter som hänger samman med de farmakologiska effekterna av östrogen.

Läkemedlet är lätt irriterande på huden och irriterar ögonen. Tolerabiliteten för upprepade lokal dosering är god, och läkemedlet orsakar inte sensibilisering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

96 % etanol, renat vatten, propylenglykol, dietylenglykolmonoetyler (Transcutol), karbomer (Karbopol 1382), trolamin, dinatriumedetat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen består av en aluminiumpåse inuti en ogenomskinlig, vit flaska av PP, försedd med doseringspump. Varje flaska innehåller 50 g gel. En förpackning innehåller en eller tre flaskor på 50 g. Pumpen doserar 0,5 g gel per pumpning, vilket motsvarar 0,5 mg estradiol/dos. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13671

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.5.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 15.7.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.10.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats (www.fimea.fi)