

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrofem® 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää estradiolia 2 mg (estradiolihemihydraattina)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia 38,4 mg (laktoosimonohydraattina)

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa koodi NOVO 280. Halkaisija 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille.

Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkkeet eivät sovi tai jotka ovat vasta-aiheisia.

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-tabletteja tulee käyttää naisille, joilla kohtu on jäljellä, vain yhdistettynä sopivaan progestiiniin, jota tulee antaa vähintään joka kierron viimeisenä 12-14 päivänä. 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. Luun mineraalipitoisuuden vähenemisen estäminen saavutetaan normaalisti estradioliannoksella 1-2 mg päivässä, joten suurempia annoksia ei tavallisesti käytetä pitkäaikaisessa osteoporoosin estohoidossa.

Estrofem-valmiste otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä ilman keskeytystä. Hoito voidaan aloittaa minä päivänä tahansa naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Estrofem-hoitoon toisesta hormonikorvaushoidossa käytettävästä pelkkää estrogeenia sisältävästä valmisteesta tai jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvausvalmisteesta Estrofem-tabletteihin, tulee hoito

aloittaa 5. vuotopäivänä. Jatkuvaa tai jaksottaista yhdistelmähoitoa progestiinin kanssa tulee harkita naisille, joilla on kohtu jäljellä. Tällöin progestiini annetaan vähintään 12-14 päivän aikana joka kierrossa. Progestiinin tyyppin ja annoksen tulee olla riittävää 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. Muussa tapauksessa unohtettu tabletti tulee hävittää ja potilasta neuvotaan jatkamaan seuraavan päivän tabletilla. 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 endometriumien liikakasvua.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu idiopaattinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai hiljattain esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toiminta kokeiden perusteella ei ole normalisoitunut
- Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosioireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulisi aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka vaikuttavat haitallisesti elämänlaatuun. Hyöty-haitta –suhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaasta on tehtävä täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva lääketieteellinen anamneesi. Fyysiset (mukaanlukien lantio ja rinnat) tutkimukset tulee tehdä lääketieteelliset anamneesit sekä vasta-aiheet ja varoitukset huomioonottaen. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja luonne sovitetaan kullekin naiselle sopivaksi. Naisille tulee neuvoa minkälaisista rinnoissa tapahtuvista muutoksista tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. kohta "Rintasyöpä" alla). Rintojen tutkimukset, mammografia mukaanlukien, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti, yksilön kliiniset tarpeet kuitenkin huomioiden.

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut allamainittuja 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 endometrioosi
- aikaisempi tromboembolinen sairaus tai sen riskitekijät (ks. alla)

- riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövässä
- korkea verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- sappikivitauti
- migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systemic lupus erythematosus)
- aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen:

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

- keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- verenpaineen merkittävä nousu
- uusi migreenityyppisen päänsärlyn puhkeaminen
- raskaus.

Endometriumin liikakasvu

Naiset, joilla on kohtu jäljellä ja joita on aiemmin hoidettu pelkällä estrogeenilla, tulee tutkia erityisen huolellisesti ennen Estrofem-hoidon aloittamista mahdollisen endometriumin hyperstimulaation/-pahanlaatuisten kasvainten poissulkemiseksi.

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa, kun estrogeeneja annostellaan yksinään pidempiä aikoja (ks. kohta 4.8). Tämä riski pienenee huomattavasti, kun hoitoon lisätään progestiini vähintään 12 päiväksi syklin aikana naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Progestiinin turvallisuuksivaikutusta endometriumiin ei ole tutkittu yli 2 mg:n oraalilla estradioliannoksilla.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina naisilla, joilla on kohtu jäljellä. Jos vuotoja ilmaantuu hoidon jatkuessa tai ne jatkuvat vielä hoidon lopettamisen jälkeen, niiden syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

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

Rintasyöpä

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) –tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa (mukaanlukien Million Women –tutkimus (MWS)) on raportoitu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka saavat useita vuosia estrogeenihoitoa, estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai tibolonia (ks. kohta 4.8).

Kaikissa hormonikorvaushoidoissa riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen. Riski kasvaa hoidon keston myötä, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Million Women –tutkimuksessa suhteellinen rintasyöpäriski oli konjugoitua, hevosesta peräisin olevaa estrogeenia (CEE) tai estradiolia (E2) käytettäessä suurempi silloin, kun hoitoon lisättiin progestiini joko jaksottaisesti tai jatkuvana, eikä progestiinin tyypillä ollut merkitystä. Eri antotapojen merkityksestä riskin eroavaisuuksiin ei ole tietoa.

WHI–tutkimuksen mukaan jatkuva kombinaatiohoito valmisteella, joka sisälsi konjugoitua, hevosesta peräisin olevaa estrogeenia ja medroksiprogesteroniasetaattia (CEE + MPA), liitettiin rintasyöpiin, jotka olivat kooltaan hieman suurempia ja joilla oli useammin paikallisia imusolmukemetastaaseja kuin lumelääkkeellä.

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

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty suurempi suhteellinen laskimotromboemبولian (s.o. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) riski. Yhden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen ja epidemiologisten tutkimusten mukaan hoitoa saavilla riski on kaksin- tai kolminkertainen verrattuna naisiin, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa. On arvioitu, että viiden vuoden aikana laskimotromboemboliatapausten määrä hoitoa saamattomilla naisilla on noin kolme tapausta tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohden ja kahdeksan tapausta tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohden. Arvioiden mukaan terveillä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, ylimääräisten tromboemboliatapausten määrä viiden vuoden ajanjaksolla olisi 2-6 (tarkin arvio = 4) tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohden ja 5-15 (tarkin arvio = 9) tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohden. Esiintymisen todennäköisyys on suurempi ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhemässä vaiheessa.

Yleisesti tunnettuja laskimon tromboemبولian riskitekijöitä ovat potilaalla itsellään tai suvussa esiintynyt laskimotromboembolia, vaikea liikalihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²) ja SLE (systemic lupus erythematosus). Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on ollut laskimon tromboembolia tai tunnettu tromboottinen taipumus, on suurentunut laskimotromboosiriski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä. Henkilökohtainen tai vahva sukua koskeva tausta tromboemبولian tai toistuvien, spontaanien keskenmenojen osalta tulee tutkia, jotta tromboottinen taipumus voitaisiin poissulkea. Hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheinen, kunnes tromboositaipumus on perusteellisesti kartoitettu tai antikoagulanttihoito aloitettu. Jo ennestään antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla tulee hormonikorvaushoidon hyöty-haitta –suhde arvioida huolellisesti.

Laskimotromboemبولiariski saattaa väliaikaisesti suurentua pitkittyneessä immobilisaatiossa, suuren trauman tai suuren leikkauksen yhteydessä. Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, erityistä huomiota tulee kiinnittää ehkäiseviin toimenpiteisiin leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian estämiseksi. Kun elektiivistä leikkausta seuraa pitkittynyt immobilisaatio, erityisesti vatsan alueen tai alaraajojen ortopedisen leikkauksen jälkeen, tulee mahdollisuuksien mukaan harkita väliaikaista hormonikorvaushoidon keskeyttämistä 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

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 konjugoitua estrogeenia ja medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) sisältävää jatkuvaa yhdistelmävalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita hyödyistä sydän- ja verisuonitauteihin. Kahdessa laajassa kliinisessä tutkimuksessa (WHI ja HERS,

Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study) ilmeni mahdollinen lisääntynyt riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ensimmäisenä käyttövuotena. Erityistä hyötyä ei pystytty osoittamaan. Muista hormonikorvausvalmisteista on vain rajoitetusti tietoa satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa on tarkasteltu vaikutuksia kardiovaskulaarisiin sairauksiin tai kuolleisuuteen. Sen vuoksi on epävarmaa voidaanko tuloksia yleistää koskemaan myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Aivohalvaus

Yhdessä laajassa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (WHI-tutkimus) tuli toissijaisena tuloksena ilmi terveiden naisten lisääntynyt riski saada iskeeminen aivohalvaus, kun heitä hoidettiin konjugoitua estrogeenia ja MPA:ta sisältävällä jatkuvalla yhdistelmävalmisteella. On arvioitu, että sellaisilla naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, on noin 3 aivohalvaustapausta tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohti 5:n vuoden aikana ja 11 aivohalvaustapausta tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohti. Naisilla, jotka käyttävät konjugoitua estrogeenia ja MPA:ta viiden vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrä olisi 0-3 (tarkin arvio = 1) tuhatta 50-59-vuotiasta käyttäjää kohti ja 1-9 (tarkin arvio = 4) tuhatta 60-69-vuotiasta käyttäjää kohti. Ei tiedetä, voidaanko lisääntynyt riski yleistää koskemaan myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Munasarjasyöpä

Muutamissa epidemiologisissa tutkimuksissa on hoitoon liitetty lisääntynyt munasarjasyövän riski, kun on hoidettu pitkäaikaisesti (vähintään 5-10 vuotta) pelkkää estrogeenia sisältävällä valmisteella naisia, joilta on kohtu poistettu. On epävarmaa, aiheuttaako pitkäaikainen hormonikorvaushoito yhdistelmävalmisteella erilaisen riskin kuin pelkkää estrogeenia sisältävällä valmisteella.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti. Potilaita, joilla on terminaalivaiheen munuaissairaus, tulee seurata tarkasti, koska on odotettavissa, että heillä Estrofem-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus veressä on noussut.

Hypertriglyseridemiaa sairastaneita naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoissa tapauksissa raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, joka on johtanut pankreatiittiin.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), T4 (tetrajodityroniini) -tasoista (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T3 (trijodityroniini) -tasoista (radioimmunologinen määrittely). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, mikä näkyy kohonneena TBG:na. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) seerumpipitoisuudet voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien lisääntyneeseen kiertoon. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenit/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Lopullisia todisteita kognitiivisten toimintojen paranemisesta ei ole. WHI-tutkimuksesta on saatu joitain todisteita todennäköisen dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka alkoivat käyttää jatkuvaa yhdistelmähoitoa (CEE ja MPA) 65-ikävuoden jälkeen. On epävarmaa, koskevatko nämä löydökset myös nuorempia vaihdevuosi-ikäisiä naisia tai muita hormonikorvausvalmisteita.

Estrofem-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasiipuutos (saamelaisten laktaasiipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. antikongulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Estrofem-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Estrofem-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät viittaa teratogeenisiin tai fetotoksisiin vaikutuksiin.

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 (määrittelemättömät)	
Verisuonisto			Laskimon embolia (määrittelemätön)	
Ruoansulatuselimestö		Vatsakipu tai pahoinvointi	Dyspepsia, oksentelu, ilmavaivat tai turvotuksen tunne vatsan alueella	
Maksa ja sappi			Sappikivitauti	
Iho ja ihonalainen			Ihottuma tai urtikaria	

kudos				
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkakrampit		
Sukupuolielimet ja rinnat		Rintojen arkuus, suureneminen tai kipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu		

Rintasyöpä:

Monesta epidemiologisesta tutkimuksesta ja yhdestä satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI) saatujen tietojen mukaan yleinen rintasyöpäriski kasvaa hormonikorvaushoidon keston myötä parhaillaan hormonikorvaushoitoa käyttävillä ja äskettäin sitä saaneilla.

51:n epidemiologisen tutkimuksen (joissa > 80 % potilaista käytti pelkkää estrogeenia) uudelleenanalysoinnissa pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon suhteellisen riskin (RR) arvioitiin olevan 1,35 (95 % CI 1,21-1,49), eli samanlainen kuin epidemiologisessa Million Women –tutkimuksessa (1,30 (95 % CI 1,21-1,40)).

Monessa epidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin yleisen rintasyöpäriskin kasvavan enemmän yhdistelmähoitossa, jossa käytettiin estrogeenia ja progestiinia, kuin hoidossa, jossa oli pelkkää estrogeenia.

Million Women –tutkimuksessa ilmeni, että hormonia käyttämättömiin verrattuna eri tyyppisiin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoihin liittyi suurempi rintasyöpäriski (RR = 2,00; 95 % CI 1,88-2,12) kuin hoitoon pelkällä estrogeenilla (RR = 1,30; 95 % CI 1,21-1,40) tai tibolonilla (RR = 1,45; 95 % CI 1,25-1,68).

WHI-tutkimuksessa saatu riskiarvio oli 5,6 vuoden estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoin (CEE + MPA) jälkeen 1,24 (95 % CI 1,01-1,54) kaikilla hoidettavilla verrattuna lumelääkkeeseen.

Absoluuttiset riskiluvut, jotka on laskettu Million Women –tutkimuksesta ja WHI-tutkimuksesta, on esitetty alla.

Million Women –tutkimuksessa arvioitiin (teollisuusvaltioissa esiintyvien rintasyöpätapausten määrän tiedetystä keskiarvosta) että:

- noin 32:lta tuhannesta naisesta, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, arvioidaan löydetävän rintasyöpä 50-64-vuoden iässä
- tuhatta nykyisin tai äskettäin hormonikorvaushoitoa saanutta naista kohden lisätapausten määrä vastaavana aikana tulee olemaan
 - pelkkää estrogeenihoitoa saavilla
 - 0-3 (tarkin arvio = 1,5) viidessä vuodessa
 - 3-7 (tarkin arvio = 5) kymmenessä vuodessa
 - estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla
 - 5-7 (tarkin arvio = 6) viidessä vuodessa
 - 18-20 (tarkin arvio = 19) kymmenessä vuodessa.

WHI-tutkimuksessa seurattiin 50-79-vuotiaita naisia 5,6 vuotta. Naisista ylimääräisen 8:n 10 000:tta naisvuotta kohden arvioitiin saavan invasiivisen rintasyövän, joka johtui estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitosta (CEE + MPA).

Tutkimustiedoista saatujen laskelmien mukaan arvioidaan, että:

- tuhannesta naisesta lumelääkeryhmässä

- noin 16:lle diagnosoidaan invasiivinen rintasyöpä 5 vuoden aikana
- tuhannesta naisesta, jotka käyttivät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (CEE + MPA), lisätapausten lukumäärä tulee olemaan
 - 0-9 (tarkin arvio = 4) viidessä vuodessa

Ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa, on suuresti samanlainen kuin naisilla, jotka aloittavat hormonikorvaushoidon, riippumatta naisten iästä hoidon alkaessa (45-65-ikävuoden välillä) (ks. kohta 4.4).

Endometriumsyöpä:

Naisten, joilla on kohtu jäljellä, riski sairastua endometriumien liikakasvuun ja endometriumsyöpään kasvaa hoidon keston myötä, kun käytetään pelkkää estrogeenia. Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella tehty tarkin arvio riskistä on, että noin viiden tuhannesta naisesta, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, arvioidaan saavan endometriumsyöpä 50-65-ikävuoden välillä. Hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä on 2-12-kertaisesti suurempi kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää huomattavasti lisääntyntä riskiä.

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset:

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Estrofem-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Näiden spontaanien haittavaikutusten ilmoitusaste on hyvin harva; < 1/10 000 potilasvuotta. Kauppaantuonnin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esitettyjä esiintymistiheyksiä tulee tulkita tässä valossa:

- sukuelinten ja rintojen häiriöt: epäsäännöllinen verenvuoto emättimestä*
- hermoston häiriöt: migreenin vaikeutuminen, aivohalvaus, huimaus, depressio
- ruoansulatuskanavan häiriöt: ripuli
- ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: alopesia
- tutkimukset: verenpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muiden estrogeenihoitojen yhteydessä:

- sydäninfarkti, kongestiivinen sydänsairaus, aivohalvaus
- laskimon tromboembolia, s.o. syvä jalan tai lantion tromboosi ja keuhkoembolia, on yleisempi hormonikorvaushoitoa saavilla kuin hoitoa saamattomilla. Lisätietoja, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet
- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalaiset häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, purppura ja pruritus
- emättimen kandidoosi
- estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumsyöpä (ks. kohta 4.4), endometriumien liikakasvu tai kohdun fibroomien koon suureneminen*
- unettomuus
- epilepsia
- sukupuolivietin häiriöt (määrittelemättömät)
- astman vaikeutuminen
- todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

* naisilla, joilla on kohtu jäljellä

4.9 Yliannostus

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

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.

Endogeeninen 17 β -estradioli saa aikaan ja ylläpitää primaareja ja sekundaarisia sukupuolitusmerkkejä. 17 β -estradiolin biologinen vaikutus välittyy useiden spesifisten estrogeenireseptorien kautta. Steroidireseptorikompleksi sitoutuu solun DNA:han ja indusoi spesifisten proteiinien synteesiä.

17 β -estradioli lisää SHBG-BC:tä (sukupuolihormoneja sitovan globuliinin sitomiskapasiteetti) ja CBG-BC:tä (kortikosteroideja sitovan globuliinin sitomiskapasiteetti) ja jarruttaa gonadotropiinien FSH:n (follikkelia stimuloiva hormoni) ja LH:n (luteinisoiva hormoni) eritystä.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Menopaussin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonihoidoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito, pelkästään estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla, vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito, pelkästään estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla, vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Estrofem-valmisteen vaikutusta luun mineraalitiheyteen on tutkittu 2 vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa. Tähän lumelääkkeellä kontrolloituun, satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen osallistui postmenopausaalisia naisia (n=166, 41 potilasta sai Estrofem 1 mg -tabletteja ja 42 potilasta Estrofem 2 mg -tabletteja). Estrofem 1 mg ja 2 mg estivät merkitsevästi luukatoa lannerangassa ja lantiossa verrattuna lumelääkettä saaneisiin naisiin. Erot luun mineraalitiheyden lähtötasossa verrattuna lumelääkeryhmään olivat 4,3 % 1 mg:lla ja 5,3 % 2 mg:lla lannerangassa, ja vastaavasti 4,0 % ja 3,9 % reisiluun kaulassa. Vastaavat luvut reisiluun trokanterissa olivat kahden hoitovuoden jälkeen 3,3 % ja 3,2 %.

Estrofem 1 mg ja 2 mg tableteilla hoidetuista naisista 61 %:lla ja 68 %:lla luun mineraalitiheys lantion alueella joko pysyi muuttumattomana tai lisääntyi.

5.2 Farmakokinetiikka

Novo Nordiskin oraalisesti annosteltavan Estrofem-valmisteen sisältämä mikrokiteinen 17 β -estradioli imeytyy nopeasti ja tehokkaasti ruoansulatuskanavasta ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 4-6 tunnin kuluttua. 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 valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, indigokarmiini (E132), talkki, titaanidioksidi (E171) ja makrogoli 400.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. 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>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.5.1994/2.4.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2007