

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrogel 0,6 mg/g -geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää 0,6 mg estradiolia (hemihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpikuultava, väritön tai melkein väritön alkoholinhajuisen geeli

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luonnollisesta menopaussista tai kirurgisesta toimenpiteestä johtuvan estrogeenipuutoksen oireet, esim. kuumat aallot, unihäiriöt, psyykkiset oireet ja urogenitaaliatrofia. Luukadon ehkäisyyn vaihdevuosi-ikäisille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut luukadon estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekä vaihdevuosisoireiden hoitoa aloitettaessa että sitä jatkettaessa pitäisi käyttää pienintä vaikuttavaa annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.4).

Aiemmin hormonikorvaushoitoa saamattomille hoito aloitetaan oireista riippuen lääkärin harkinnan mukaan ½–1 annostelulastallisella tai pumppupulloa käytettäessä 1–2 painalluksella.

Siirryttäessä muusta hormonikorvaushoidosta Estrogel-hoitoon aloitetaan hoito aiemman progestiinijakson jälkeen. Naisilla, joilta kohtu on poistettu, aloitetaan Estrogel-hoito heti seuraavana päivänä edellisen hoidon lopettamisen jälkeen.

Annostus sovitetaan yksilöllisesti hoitovasteen mukaan. Riittävä vaste saavutetaan yleensä annettaessa 1,5 mg:n estradioliannos kerran päivässä, mutta annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 3 mg:aan asti.

Putkea ja annostelulastaa käytettäessä 1 täysi mittaurallinen geeliä vastaa 1,5 mg:n estradioliannosta. Annospumppua käytettäessä 1 painallus vastaa 0,75 mg:n annosta.

Naisilla, joilla on kohtu tallella, hoitoon pitää liittää 1 kuukauden välein vähintään 12–14 vrk:n progestiinihoito. Progestiinihoidon päättymisen jälkeen seuraa yleensä tyhjennysvuoto. Ks. myös kohta 4.4.

Naisilla, joilta kohtu on poistettu, suositellaan progestiinin lisäämistä hoitoon vain tapauksissa, joissa on aikaisemmin todettu endometrioosi.

Antotapa

Estrogel-geeli sivellään mahdollisimman laajalle ihoalueelle esim. olkapäihin, käsivarsiin, reisiin tai vatsalle. Rintojen ja genitaalialueen ihoa pitää välttää. Geeliä ei saa levittää ärtyneelle eikä rikkoutuneelle iholle.

Geelin pitäisi antaa kuivua noin 3 minuuttia ennen pukeutumista. Valmiste ei tahraa vaatteita.

Unohdettua annosta ei tarvitse korvata. Annoksen unohtaminen voi suurentaa läpäisyvuotojen ja tiputtelun todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Rintasyöpä (todettu, aiemmin todettu tai epäily)
- Tunnetut tai epäillyt estrogeeniriippuvaiset, pahanlaatuiset kasvaimet (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiempi idiopaattinen tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti)
- Todettu tromboembolinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, katso myös kohta 4.4)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Porfyria
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihevuosien aiheuttamien oireiden hormonikorvaushoito pitäisi aloittaa vain silloin kun oireet häiritsevät potilaan elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti vähintään kerran vuodessa ja hormonikorvaushoitoa jatkettava vain niin kauan kuin hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Näyttö hormonikorvaushoidon riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähäistä. Nuorempien naisten pienemmästä absoluuttisesta riskistä johtuen heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa olla suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai jatkamista pitää selvittää potilaan ja hänen lähisukunsa terveystiedot perusteellisesti. Lääkärintarkastus (myös sisätkimys ja rintojen tutkimus) pitää perustaa näihin tietoihin ja sitä tehdessä pitää ottaa huomioon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana tutkimuksia pitää tehdä säännöllisin väliajoin kunkin potilaan tilanteen mukaan. Potilasta pitää kehottaa ilmoittamaan lääkärille tai sairaanhoitajalle viipymättä rinnoissaan havaitsemistaan muutoksista (ks. myöhemmin kohta Rintasyöpä). Tutkimuksia, mukaan lukien tarvittavat kuvantamistutkimukset, kuten mammografia, pitää tehdä kulloinkin hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti, potilaan yksilöllinen tilanne huomioon ottaen.

Valvontaa vaativat tilat

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut jokin alla mainituista tiloista, ja/tai tila on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoiton aikana, potilasta pitää seurata tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai pahentua Estrogeel-hoidon aikana. Tällaisia tiloja ovat

- Leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometriooosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (katso alla)
- estrogeeniriippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. äidin tai sisarusten rintasyöpä
- verenpainetauti
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes, riippumatta siitä, liittyykö siihen verisuonimuutoksia
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- aiempi kohdun limakalvon hyperplasia (katso alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- perinnöllinen angioedeema.

Syyt välittömään hoidon lopettamiseen

Hoito on lopetettava, jos ilmaantuu vasta-aihe sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- migreenityyppisen päänsäryn ilmeneminen ensimmäistä kertaa
- raskaus

Kohdun limakalvon liikakasvu ja syöpä

Naisilla, joiden kohtu on tallella, kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riski suurenee, kun estrogeenia käytetään yksinään pitkiä aikoja. On raportoitu, että kohdun limakalvon syövän riski on 2–12-kertainen pelkkää estrogeenia käyttävillä verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeeniä. Riskin suureneminen riippuu käytön pituudesta sekä käytetystä annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa olla suurentunut ainakin 10 vuoden ajan.

Kun hoitosykliin lisätään vähintään 12 vuorokautta kestävä progestiinijakso, riski pienenee huomattavasti naisilla, joiden kohtu on tallella.

Progestiinilisän vaikutusta hoidon turvallisuuteen kohdun limakalvon kannalta ei ole tutkittu 100 µg:n vuorokausiannoksella.

Progestiinien vaikutusta hoidon turvallisuuteen kohdun limakalvon kannalta ei ole tutkittu käytettäessä yli 0,625 mg:n vuorokausiannosta konjugoituja estrogeeneja suun kautta, estradiolia 2 mg/vrk suun kautta tai laastareita, joista saatava annos on yli 50 µg/vrk.

Läpäisyvuotoja ja tiputtelua saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon myöhäisemmässä vaiheessa tai hoidon päätyttyä, syy on selvitettävä esim. kohdun limakalvon biopsialla kohdun limakalvon karsinooman poissulkemiseksi.

Pelkän estrogeenin aiheuttama stimulaatio voi aiheuttaa syöpää edeltäviä tai pahanlaatuisia muutoksia endometriosipesäkkeissä. Tämän vuoksi progestiinin lisäämistä estrogeenikorvaushoitoon pitäisi harkita naisille, joilta on kohtu poistettu endometriooosin vuoksi. Progestiinilisä on tarpeen, jos kohdunpoiston jälkeen on jäänyt endometriosipesäkkeitä.

Rintasypä

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

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävälähoito

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

Pelkkä estrogeenihoito

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, joilta on kohtu poistettu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (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 yhdistelmävälähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän havaitsemista radiologisesti.

Laskimotromboembolia

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoemboolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Laskimotromboemboolian riski on suurentunut potilailla, joilla tiedetään olevan trombofiilisiä tiloja, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näillä potilailla (ks. kohta 4.3).
- Laskimotromboemboolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat mm. aiempi laskimotromboembolia itsellä tai sukuanamneesissa, estrogeenin käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, vaikea lihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, syöpä ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemboliaan ei olla yksimielisiä.
- Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteet on pohdittu huolellisesti (vain osa trombofiilisistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).
- Jos potilaalla todetaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai jos häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useiden puutosten yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.
- Jatkuva antikoagulanttihoito saavien potilaiden hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde edellyttää huolellista harkintaa.

- Kuten kaikkien potilaiden kohdalla leikkauksen jälkeen, pitää kiinnittää huomiota ehkäiseviin toimenpiteisiin, jotta voitaisiin estää leikkauksen jälkeinen laskimotromboembolia. Jos on todennäköistä, että elektiivistä leikkausta seuraa pitkittynyt immobilisaatio, pitää harkita hormonikorvaushoidon keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoito pitäisi aloittaa uudelleen vasta kun nainen on täysin mobilisoitu.
- Jos laskimotromboembolia ilmaantuu hoidon aloittamisen jälkeen, pitää Estrogeel-hoito lopettaa. Potilaita pitää kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heillä on mahdollisia laskimotromboemبولian oireita (esim. kivulias turvotus jalassa, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat hormonikorvaushoidona estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää tai pelkkää estrogeeniä.

Pelkkä estrogeeni

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu sepelvaltimotaudin riskin suurenemista pelkkää estrogeeniä saavilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoidon aikana on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski lähtötilanteessa on vahvasti riippuvainen iästä, estrogeenin ja progestiinin käytöstä aiheutuva sepelvaltimotautitapausten määrän lisäys on hyvin vähäinen terveillä, lähellä menopaussi-ikää olevilla naisilla. Määrä suurenee iän myötä.

Aivohalvaus

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy korkeintaan 1,5-kertainen aivohalvauksen riskin suureneminen. Suhteellinen riski ei muutu iän myötä eikä sen mukaan, kuinka pitkä aika menopaussista on kulunut. Koska aivohalvauksen riski kuitenkin yleisesti riippuu vahvasti iästä, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten kokonaisriski suurenee iän myötä (katso kappale 4.8).

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti 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, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön, ja tämän vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti. Vaikeaa (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata tarkasti, sillä on oletettavaa, että Estrogeel-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus elimistössä suurenee.

Jos naisella on ennestään hypertriglyseridemia, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti estrogeenikorvaus- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä on raportoitu harvoja tapauksia, joissa tämän tilan yhteydessä plasman triglyseridipitoisuudet ovat huomattavasti suurentuneet estrogeenihoidon yhteydessä ja tästä on aiheutunut haimatulehdus.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), mistä johtuen kilpirauhashormonin kokonaismäärä suurenee, kun sitä mitataan proteiiniin sitoutuvana jodina (PBI), T₄- (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T₃- (radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksina. Resiini T₃:n otto vähenee, mikä heijastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T₃- ja T₄- pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien, eli kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa suurentua, mistä johtuen kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrä suurenee. Vapaat tai biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Maksaläiskä saattaa esiintyä satunnaisesti, erityisesti jos naisella on aiemmin ollut raskaudenaikaisia maksaläiskä. Jos naisella on taipumusta maksaläiskien muodostumiseen, hänen pitäisi minimoida altistuminen auringonsäteille tai ultraviolettisäteille hormonikorvaushoidon aikana.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen dementian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan hoidon yhdistelmävalmisteella tai pelkkää estrogeeniä sisältävällä hormonikorvaushoitovalmisteella yli 65-vuotiaana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa nopeutua, kun samanaikaisesti käytetään lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi antikongulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri ovat tunnettuja voimakkaita entsyymi-inhibiittoreita, niillä päinvastoin on indusoivaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät luontaislääkkeet voivat nopeuttaa estrogeenien metaboliaa. Kun lääke annostellaan ihon läpi, vältetään maksan ensikierron toiminta ja näin ollen entsyymi-induktorien vaikutus ihon läpi annosteltavien estrogeenien metaboliaan voi olla vähäisempi. Estrogeenien ja progestiiniin lisäantynyt metabolia voi johtaa heikentyneeseen tehoon ja muutoksiin vuodoissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrogeel-geeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Estrogeel-hoidon aikana, on hoito lopetettava välittömästi.

Useimpien tähän mennessä tehtyjen epidemiologisten, sikiön tahatonta estrogeenialtistusta käsittelevien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että valmisteella ei ole teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Estrogeel-geeli ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Estrogeel-geelin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat, hormonikorvaushoidon käyttöön liittyvät haittavaikutukset mainitaan myös kappaleessa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Ensimmäisten hoitokuukausien aikana voi esiintyä läpäisyvuotoa, tiputtelua ja rintojen aritusta. Oireet ovat tavallisesti ohimeneviä ja häviävät yleensä hoidon jatkuessa. Alla olevassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutuksia kerättiin kolmesta faasin III kliinisestä tutkimuksesta (n = 611 naista), ja ne ovat taulukossa, jos niiden ajateltiin mahdollisesti olevan yhteydessä transdermaaliseen hoitoon, jossa estradioliannos oli 50 µg/vrk tai 100 µg/vrk.

Yli 10 %:lla kliinisten tutkimusten potilaista haittavaikutukset olivat antokohdan reaktioita ja rintojen kipua.

Alla olevassa taulukossa kerrotaan hormonikorvaushoitoa (HRT) käyttäneillä henkilöillä raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (< 1/1 000)	Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitta- vaikutukset
Immuuni- järjestelmä		Yliherkkyysoireet		Perinnöllisen angioedeeman paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Painonnousu tai painonlasku	Hyperkoleste- rolemia ¹		
Psykkiset häiriöt	Masennus, hermostuneisuus	Ahdistuneisuus, muutokset libidossa, unettomuus, apatia, mielialan horjuvuus, keskittymisen heikentyminen, tuntoharhat, euforia ¹ , kiihtymys ¹		
Hermosto	Päänsärky, huimaus, letargia, hikoilun lisääntyminen, kuumat aallot	Vapina ¹	Migreeni	
Silmät		Näköhäiriöt, silmien kuivuminen	Kyvyttömyys käyttää piilolinsejä	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto		Pinnallinen laskimotulehdus ¹ , kohonnut verenpaine ¹ , purppura ¹		Aivoverenkierto- häiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus ¹ , riniitti ¹		
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat	Dyspepsia, ruokahalun lisääntyminen, ummetus, ripuli ¹ , peräsuolen oireet ¹	Vatsan turvotus, oksentelu	Kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina,	Kyhmyryys, urtikaria, hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kynsien oireet ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹ , akne		Kosketusihottuma, ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niveloireet, lihaskouristukset		
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohtu-/emätinverenvuoto, myös tiputteluvuoto, kuukautishäiriöt, ulkoisten sukuelinten/emättimen oireet	Rintojen kipu, rintojen arkuus, hyvänlaatuinen rinnan neoplasma, hyvänlaatuinen kohdun limakalvon neoplasma, kohdun limakalvon liikakasvu, kohdun oireet ¹	Kuukautiskivut, emätinvuoto, PMS:n kaltainen oireyhtymä, rintojen suureneminen	Leiomyooma
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu	Turvotus, väsymys, astenia ¹ , kuume ¹ , flunssan oireet ¹ , huonovointisuus ¹	Uupumus	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsamistarpeen tihentyminen/voimistuminen, virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakkotulehdus ¹ , virtsan värjäytyminen ¹ , verivirtsaisuus ¹		
Tutkimukset		Epänormaalit laboratoriotulokset ¹		

¹ On raportoitu yksittäisissä tapauksissa tutkimuspopulaatiossa, jonka koko on pieni (n = 611), joten häirtävyyden yleisyyttä ei voida luotettavasti arvioida.

Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä ja siihen liittyviä tiloja.

Rintasöpäriski

- Naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa yli 5 vuotta, on raportoitu jopa 2-kertaisesti suurempi rintasyövän riski.
- Pelkkää estrogeenia 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
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
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
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
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.			

Yhdysvalloissa tehdyt WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakama (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (CEE)**			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni (CEE) +			

		medroksiprogesteroniasetaatti§	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
* WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ole kohtua; ei havaittu rintasyöpäriskin lisääntymistä			
** CEE= konjugoitu hevosestrogeneeni			
§ Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet HRT:ta ennen tutkimusta, riski ei ollut suurempi ensimmäisen 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden hoidon jälkeen riski oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.			

Kohdun limakalvon syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Kohdun limakalvon syövän riski on noin 5 tuhatta naista kohden, kun naisilla on kohtu tallella eivätkä he käytä hormonikorvaushoitoa. Pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joilla on kohtu tallella, sillä se suurentaa kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4). Kohdun limakalvon syövän riskin suurenema vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa estrogeenihoidon kestoista ja estrogeeniannoksesta riippuen 5 ja 55 lisätapausten välillä tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohden.

Kun pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon lisätään vähintään 12 vuorokautta kestävä progestiinijakso, voidaan ehkäistä riskin suureneminen. Million Women Study -tutkimuksessa viisi vuotta kestänyt yhdistelmähormonikorvaushoidon (jaksottaisen tai jatkuvan) käyttö ei suurentanut kohdun limakalvon syövän riskiä (riskisuhde oli 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävään tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoon on liittynyt hieman suurentunut munasarjasyövän riski (ks. kohta 4.4). Kaikkiaan 52 epidemiologista tutkimusta käsittäneessä meta-analyysissä raportoitiin, että munasarjasyövän riski on suurempi parhaillaan hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Kun nainen on 50–54-vuotias ja käyttänyt hormonikorvaushoitoa 5 vuotta, lisätapausten määrä on noin 1 tapaus 2000 käyttäjää kohden. 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, noin 2 naisella kahtatuhatta kohden todetaan munasarjasyöpä viiden vuoden aikana.

Laskimotromboemboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaisesti suurentunut laskimotromboemboemolian (syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboemolian) kehittymisen suhteellinen riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimuksen tulokset esitetään alla.

WHI-tutkimukset – laskimotromboemboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1000 HRT:n käyttäjää kohden
Suun kautta otettu, pelkkä estrogeneeni *			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu, estrogeneeni ja progestiini			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* Tutkimus naisilla, joilta on kohtu poistettu			

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman suurentunut yli 60-vuotiailla yhdistelmähormonikorvaushoidon (estrogeeni + progestiini) käyttäjillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkää estrogeenia sisältävään ja estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoon liittyy jopa 1,5-kertaisesti suurentunut iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Suhteellinen riski ei ole riippuvainen potilaan iästä tai hoidon kestosta, mutta koska riski lähtötilanteessa on vahvasti ikäsidonainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla suurenee iän myötä, ks. kohta 4.4.

WHI-tutkimukset yhdistettynä – Iskeemisen aivohalvauksen lisäriski* viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1000 HRT:n käyttäjää kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Muita estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudokset: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma, kyhmyryys, verisuonisyyntyinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65 vuoden iässä (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuustutkimukset eivät viittaa akuuttien haittavaikutusten riskiin tapauksissa, joissa on tahattomasti otettu moninkertainen päivittäisannos.

Yliannostus on epätodennäköistä tällaista antotapaa käytettäessä. Pahoinvointia, oksentelua ja tyhjennysvuotoa saattaa esiintyä joillakin naisilla. Spesifistä vastalääkettä ei ole, ja hoito on oireenmukaista.

Estrogeenin yliannostuksen oireina voi esiintyä rintojen aristusta, välivuotoja, pahoinvointia, painonnousua, turvotusta ja ärtyisyyttä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Estrogeenit, luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit

ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa vähentyneitä estrogeenituotantoa menopausaalisilla naisilla ja lievittää menopausaalisia oireita. Estrogeenit ehkäisevät menopausin tai munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Tietoja kliinisistä tutkimuksista

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen

Vaihdevuosisoireet vähenivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.

Osteoporoosin ehkäisy

Menopausista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntyneitä luun hajoamista ja luumassan pienenemistä. Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen on annosriippuvaista. Suojaava vaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee yhtä nopeasti kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimus ja meta-analyysit tutkimukset osoittavat, että terveellä naisella hormonikorvaushoito (sekä pelkkä estrogeeni- että yhdistelmähoito) vähentää lonkka- ja lannerankamurtumia ja muita osteoporoottisia murtumia. Hormonikorvaushoito voi myös estää luunmurtumia naisilla, joilla on alhainen luuntiheys tai osteoporoosi, joskin näyttö tästä on vielä vähäistä

5.2 Farmakokineetiikka

Estrogel-geelin sisältämän estradiolin biologinen hyötyosuus on n. 10 %. Imeytynyt estrogeeni sitoutuu ihonalaiseen rasvakudokseen ja vapautuu siitä verenkiertoon hitaasti useiden tuntien kuluessa. Farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa, ja postmenopausaalisilla naisilla keskimääräinen seerumin estradiolipitoisuus 1,5 mg:n päiväannosta käytettäessä on 0,22–0,29 nmol/l.

Estradioli metaboloituu maksassa matala-aktiivisemmiksi estrogeeneiksi (estroniksi ja estrioliksi), jotka erittyvät virtsaan pääasiassa sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteina.

Iholle levitetty estradioli imeytyy suoraan suureen verenkiertoon, joten se välttyy maksan alkureitin aineenvaihdunnalta. Tämän takia seerumin estradiolin ja estronin suhde vastaa fertiili-ikäisten naisten arvoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla, marsulla ja kanilla tehtyjen kokeiden mukaan iholle levitettyjä estrogeeniformulaatioita siedetään yleensä hyvin. Estrogel ei 28 päivää kestäneessä kanikokeessa aiheuttanut havaittavia ihomuutoksia eikä se ollut allergeeninen marsuilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri, trolamiini, etanoli (96-prosenttinen), puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Alumiiniputki 80 g + annostelulasta

Annospumppu 80 g

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Annospumpun ensimmäinen annos voi olla normaalia pienempi, joten sitä ei pitäisi käyttää.

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare Ireland Limited,
16 Pembroke Street Upper,
Dublin 2,
D02HE63
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11103

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.10.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2020