

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Estrofem 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää estradiolia 2 mg (estradiolihemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä, 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-tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti päivässä ilman keskeytystä. Vaihevuosioireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on 3 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 voidaan aloittaa minä päivänä tahansa naisille, joilla ei ole kohtua. Naisille, joilla on kohtu jäljellä, mutta ei kuukautisia ja jotka siirtyvät Estrofem-hoitoon jaksottaisesta hormonikorvausvalmisteesta, Estrofem-hoito voidaan aloittaa 5. vuotopäivänä. Tällöin hoitoon pitää aina yhdistää progestiini vähintään 12–14 päivän ajaksi. Jos siirrytään jatkuvasta yhdistelmävalmisteesta, Estrofem (yhdessä progestiinin kanssa) voidaan aloittaa minä päivänä tahansa. Progestiinin tyyppin ja

annoksen tulee olla riittävä ehkäisemään estrogeenista riippuvaista endometriumin lisäkasvua (ks. myös kohta 4.4).

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

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

#### **4.3 Vasta-aiheet**

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

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

#### Tilat, joita tulee tarkkailla

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

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

Endometriumien liikakasvu ja syöpä

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

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

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

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

Rintasyöpä

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

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

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

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

### Munasarjasyöpä

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

### Laskimotromboembolia

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

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

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

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

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

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

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

### Sepelvaltimotauti

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

### Iskeeminen aivohalvaus

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

### Muut tilat

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

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

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

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

Estrofem-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos (saamelaisten laktaasipuutos) 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 metaboloivien entsyymien, erityisesti sytokromi P450-entsyymien toimintaa.

Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

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

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Estrofem-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

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

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

##### Imetys

Estrofem-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Kliiniset tutkimukset

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

Alla mainittuja haittavaikutuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa Estrofem-hoidon aikana.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Depressio		
<b>Hermosto</b>		Päänsärky		
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt	
<b>Verisuonisto</b>			Laskimon embolia	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Vatsakipu tai pahoinvointi	Dyspepsia, oksentelu, ilmavaivat tai turvotuksen tunne vatsan alueella	
<b>Maksa ja sappi</b>			Sappikivitauti	
<b>Iho ja</b>			Ihottuma tai	

<b>ihonalainen kudosis</b>			urtikaria	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Jalkakramppit		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Rintojen arkuus, suureneminen tai kipu		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Turvotus		
<b>Tutkimukset</b>		Painon nousu		

#### Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

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

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

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muun estrogeenihoidon yhteydessä:

- Sydäninfarkti, kongestiivinen sydänsairaus
- Laskimon tromboembolia, s.o. syvä jalan tai lantion tromboosi ja keuhkoembolia
- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudosis: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura, pruritus
- Emättimen kandidoosi
- Estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumsyöpä (ks. kohta 4.4), endometriumin liikakasvu tai kohdun fibroomien koon suureneminen\*
- Unettomuus
- Epilepsia
- Sukupuolivietin häiriöt (määrittelemättömät)
- Astman vaikeutuminen
- Mahdollinen dementia (ks. kohta 4.4).

\* Naisilla, joilla on kohtu jäljellä

#### Rintasyöpäriski

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

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).



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

### Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

**Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>)**

<b>Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *</b>	<b>Riskisuhde</b>	<b>Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden</b>
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

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

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

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>

<b>Pelkkä estrogeeni (CEE, conjugated equine estrogen)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)
* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista. ** Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.			

### Endometriumsyövän riski

#### Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu jäljellä

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

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

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

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

### Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

### Laskimotromboemboolian riski

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

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

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>

Suun kautta otettu pelkkä estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu			

### Sepelvaltimotaudin riski

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

### Iskeemisen aivohalvauksen riski

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

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

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

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

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Vaikuttava aine, synteettinen  $17\beta$ -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.

Estrogeenit estävät menopauessin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Menopauessin 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 hormonihoitoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito, pelkästään estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinkombinaatiolla, 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 trokantterissa 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  $17\beta$ -estradioli imeytyy nopeasti ja tehokkaasti ruoansulatuskanavasta. Noin 44 pg/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 30–53 pg/ml) plasmassa saavutetaan 4-6 tunnin kuluttua 2 mg annoksen ottamisesta.  $17\beta$ -estradiolin puoliintumisaika on suunnilleen 14-16 tuntia. Yli 90 %  $17\beta$ -estradiolista sitoutuu plasman proteiineihin.

$17\beta$ -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.  $17\beta$ -estradioli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan (90-95 %) biologisesti inaktiivisina glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina tai ulosteisiin (5-10 %) enimmäkseen konjugoitumattomina.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Estradiolin toksisuusprofiili on hyvin tunnettu. Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole sellaista merkittävää tietoa lääkkeen määrääjälle, jota ei olisi esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin:  
Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

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

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päiväripakkaus.

28 tabletin päiväripakkaus sisältää seuraavat kolme osaa:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11466

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.2.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.08.2020