

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estring 7,5 mikrog / 24 tuntia depotlääkevalmiste, emättimeen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi renkaan muotoinen, emättimeen laitettava depotlääkevalmiste sisältää 2 mg estradiolihemihydraattia.

Renkaasta vapautuu 7,5 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnin aikana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen.

Valmisteen kuvaus. Läpikuultava, elastinen silikonirengas, jossa on valkoinen, hormonia sisältävä ydin. Renkaan ulkohalkaisija on 55 mm, poikittaisläpimitta 9 mm ja hormonia sisältävän ytimen läpimitta 2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian hoito postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Estring on emättimeen laitettava, pelkkää estrogeeniä sisältävä renkaan muotoinen depotlääkevalmiste. Renkaasta vapautuu tasaisesti pieni määrä estradiolia, 7,5 mikrog / 24 tuntia, vähintään 90 päivän ajan.

Postmenopausaalisten oireiden aloitus- ja jatkohoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4). Jatkuvan hoidon suositeltava enimmäiskesto on 2 vuotta.

Emättimessä käytettäviin estrogeenivalmisteisiin, joiden systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen **sisällä**, kuten Estring-depotlääkevalmisteella, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia.

Nainen, jolta kohtu on poistettu, ei tarvitse progestageenilisää, paitsi jos hänellä on aiemmin todettu endometrioosi (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittaminen

Hoidon voi aloittaa milloin tahansa naiselle, jolla on diagnosoitu amenorrea; jolla kuukautisten vuotoväli on pitkä tai joka siirtyy Estring-hoitoon jatkuvasta yhdistelmäkorvaushoitovalmisteesta. Jos nainen sen sijaan siirtyy Estring-hoitoon jaksoittaisesta tai jatkuvasti käytettävästä sekventiaalisesta yhdistelmäkorvaushoitovalmisteesta, Estring-valmisteen käyttö tulee aloittaa vasta aiemman valmisteen hoitosyklin päättymistä seuraavan tyhjennysvuodon jälkeen.

Antotapa

Soikeaksi puristettu rengas viedään mahdollisimman syvälle emättimeen (ks. kohta 6.6). Rengasta pidetään yhtäjaksoisesti kolme kuukautta, minkä jälkeen se vaihdetaan uuteen.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily
- Todettu estrogeenistä riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily
- Diagnosoimaton verenvuoto sukupuolielimistä
- Hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- Aiemmin sairastettu tai nykyinen laskimotromboembolia (VTE) (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimotromboembolinen sairaus (esim. sepelvaltimotauti, sydäninfarkti)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, niin kauan kuin maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla (HRT) tulee aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Riskit ja hyödyt on arvioitava aina tarkoin vähintään kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin siitä saatava hyöty on suurempi kuin siitä koitua riski.

Näyttö ennenaikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajallinen. Koska nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, hyötyjen ja riskien tasapaino saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus ja seuranta:

Ennen hormonikorvaushoidon aloitusta tai uudelleenaloitusta tulee potilaan arviointiin kuulua täydellinen anamneesi potilaasta itsestään ja hänen suvustaan sekä lääkärintarkastus (gynekologinen sisätutkimus ja rintojen tutkimus mukaan lukien). Lääkärintarkastuksessa tulee ottaa huomioon anamneesi, hoidon vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä lääkärintarkastuksia, joiden luonne ja toistumistiheys määritetään yksilöllisesti. Naiselle tulee neuvoa, minkälaisista rintojen muutoksista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. jäljempänä kohta Rintasyöpä). Tutkimukset, asianmukaiset kuvantamistutkimukset (esim. mammografia) mukaan lukien, pitäisi tehdä kulloinkin hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti, potilaan yksilöllinen kliininen tarve huomioiden.

Estring-hoito ei sovellu kaikille naisille. Se ei sovi esimerkiksi naisille, joiden emätin on lyhyt ja kapea aiemman leikkauksen tai atrofian takia tai joiden uterovaginaalinen laskeuma on niin vaikea, että se estää renkaan paikoillaan pysymisen.

Lisäksi on tehtävä perusteelliset tutkimukset, jos potilaalla ilmenee oireita/merkkejä epätavallisista emättimen eritteistä tai vaivoista tai vuodoista, jotta voidaan poissulkea haavaumien, tulehduksen tai hoitoon reagoimattoman atrofisen vaginiitin mahdollisuus. Vähäiset ärsytysoireet ovat yleensä ohimeneviä.

Hoito on keskeytettävä, jos naisella on jatkuvia tai vaikeita renkaan käytöstä johtuvia vaivoja tai jos rengas liikkuu emättimessä liikaa. Hoito on keskeytettävä myös silloin, jos potilaalla esiintyy hoitoon reagoimattoman atrofisen vaginiitin aiheuttamia merkkejä haavautumisesta tai vaikeasta tulehduksesta.

Emättimen infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Estring-hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä systeemisen hoidon aikana. Estring-valmisteen poistoa on harkittava, jos potilas saa jotakin muuta emättimeen annettavaa hoitoa.

Joissakin tapauksissa, yleensä ulostamisen yhteydessä, renkaan tiedetään tipahtaneen pois tai liikkuneen emättimessä. Jos potilaalla esiintyy ummetusta, hänen tulee poistaa rengas ennen ulostamista. Osa naisista haluaa poistaa renkaan myös joissain muissa tilanteissa, esim. ennen sukupuoliyhdyntää.

Rengas on toisinaan kiinnittynyt emättimen seinämään, mikä on hankaloittanut renkaan poistamista. Joissakin tapauksissa emätinrengas on pitänyt poistaa kirurgisesti.

Estring-hoito soveltuu huonosti potilaille, jotka saavat pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa tai joilla on ohut iho (esim. Cushingin oireyhtymää sairastavilla), koska heillä voi esiintyä estrogeenihoitoon reagoimatonta emättimen atrofiaa.

Estring-valmisteen farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana estradiolin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2). Koska kyseessä on kuitenkin hormonikorvausvalmiste, on syytä kiinnittää huomiota alla lueteltuihin tiloihin, etenkin jos valmistetta käytetään pitkään tai toistuvasti.

Valvontaa edellyttävät tilat:

Potilasta on seurattava tarkoin, jos hänellä on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista ja/tai jos tila on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana. On huomioitava, että erityisesti seuraavat tilat voivat uusiutua tai pahentua Estring-hoidon aikana:

- Leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometrioosi
- Riskitekijät tromboembolisille häiriöille (ks. alla)
- Estrogeenistä riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- Kohonnut verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai johon ei liity verisuonimuutoksia
- Kolelitiaasi
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Estring-valmisteen farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana estradiolin imeytyminen on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi yllä mainittujen tilojen uusiutuminen tai paheneminen on epätodennäköisempää kuin systeemistä estrogeenihoitoa käytettäessä.

Hoidon välitöntä lopettamista edellyttävät syyt:

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheen ilmetessä että seuraavissa tiloissa:

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

Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinooma

Naiset, joiden kohtu on tallella ja joilla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa epänormaalia vuotoa, sekä naiset, joiden kohtu on tallella ja jotka ovat aiemmin käyttäneet pelkkää estrogeenia, on tutkittava erityisen huolellisesti kohdun limakalvon hyperstimulaation/maligniteettien sulkemiseksi pois ennen Estring-hoidon aloittamista.

Kohdun limakalvon liikakasvun ja karsinooman riski kasvaa naisilla, joiden kohtu on tallella, annettaessa pitkiä aikoja pelkästään systeemisiä estrogeeneja. Raportoitu kohdun limakalvon syövän kohonnut riski on pelkästään systeemistä estrogeeniä käyttävillä naisilla 2–12 kertaa suurempi kuin naisilla, jotka eivät käytä estrogeenihoitoa. Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta. Hoidon lopettamisen jälkeen riski on kohonnut vähintään 10 vuoden ajan.

Progestageenilisää ei suositella, jos emättimeen annosteltavan estrogeenivalmisteen aikaansaama systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalilla postmenopausaalisella vaihteluvälillä.

Emättimeen paikallisesti annosteltavien estrogeenien pitkäaikaisen (yli vuoden kestävä) tai toistuvan käytön turvallisuutta kohdun limakalvolle ei tunneta. Tämän vuoksi hoidon tarve tulee arvioida uudestaan vähintään kerran vuodessa ja siinä on kiinnitettävä erityistä huomiota kohdun limakalvon liikakasvun tai karsinooman mahdollisiin oireisiin.

Yleisohjeena on, että estrogeenikorvaushoitoa ei tule määrätä pidemmäksi kuin yhden vuoden ajaksi. Mikäli hoitoa määrätään pidemmäksi ajaksi, on tehtävä uusi lääkärintarkastus, joka sisältää myös gynekologisen tutkimuksen. Jos potilaalle ilmenee missä tahansa hoidon vaiheessa vuotoa tai tiputteluvuotoa, sen syy on tutkittava. Tämä voi tarkoittaa mm. kohdun limakalvonäytteen ottamista pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Potilasta on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli vuotoa tai tiputteluvuotoa ilmenee Estring-hoidon aikana.

Pelkkä estrogeenistimulaatio saattaa aiheuttaa endometriosin jäännöspesäkkeissä premaligneja tai pahanlaatuisia muutoksia. Siksi tätä valmistetta on käytettävä varoen naiselle, jolta on poistettu kohtu endometriosin takia, ja erityisesti silloin, jos naisella tiedetään olevan jäänteitä endometriosista.

*Seuraavat riskitekijät on yhdistetty **systeemiseen** hormonikorvaushoitoon ja niitä esiintyy vähemmän emättimessä käytettävillä estrogeenivalmisteilla, joilla systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen **sisällä**. Ne on kuitenkin otettava huomioon, jos tätä valmistetta käytetään pitkäaikaisesti tai toistuvasti.*

Rintasyöpä

Laajasta meta-analyysistä saadun epidemiologisen näytön mukaan rintasyövän riski ei ole suurentunut niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää ja jotka käyttävät pientä annosta emättimensisäisesti käytettäviä estrogeeneja. Ei kuitenkaan tiedetä, stimuloivatko pieniannoksiset emättimensisäisesti käytettävät estrogeenit rintasyövän uusiutumista.

WHI (Women's Health Initiative) -tutkimuksessa ei todettu rintasyövän riskin suurenemista naisilla, joiden kohtu oli poistettu, ja jotka käyttivät hormonikorvaushoitoon pelkkää estrogeeniä. Eikokeellisissa tutkimuksissa on useimmiten raportoitu vähäistä rintasyöpädiagnoosin riskin suurenemista, joka on kuitenkin ollut huomattavasti alhaisempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää käyttävillä naisilla raportoitu riski.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiheyttä mammografiakuivissa, mikä voi hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä systeemisiä hormonikorvaushoitovalmisteita

käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee 5 vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Laskimotromboembolia (VTE)

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3 kertainen laskimotromboemبولian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboemبولian riski on suurentunut potilailla, joilla on jokin tunnettu trombofiilinen tila, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä riskiä. Hormonikorvaushoito on tämän vuoksi vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboemبولian yleisesti tunnistettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

Leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian kehittymisen estämiseksi tulee potilaalle harkita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, kuten kaikille leikkauspotilaille. Jos pitkäaikainen liikkumattomuus on todennäköistä elektiiivisen leikkauksen jälkeen, on suositeltavaa keskeyttää hormonikorvaushoito tilapäisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteista on annettu perusteellista neuvontaa (vain osa trombofiilisistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, 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).

Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saavien naisten hormonikorvaushoidon käytön hyöty–riskisuhde edellyttää huolellista harkintaa.

Jos potilaalle kehitty laskimotromboembolia hoidon aloittamisen jälkeen, lääkkeen käyttö on lopetettava. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos hän huomaa mahdollisen tromboemboliaan liittyvän oireen (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

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

Satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen mukaan sepelvaltimotaudin riski ei ole suurentunut pelkkää estrogeeniä sisältävää systeemistä hoitoa käyttävillä naisilla, joiden kohtu oli poistettu.

Iskeeminen aivohalvaus

Pelkkää estrogeeniä sisältävään systeemiseen hoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, niin aivohalvauksen kokonaisriski kasvaa hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteen kertymistä, joten potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, on seurattava tarkasti.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa angioedeeman tai pahentaa sen oireita, erityisesti jos potilaalla on perinnöllinen angioedeema.

Potilaita, joilla on hypertriglyseridemia, on seurattava tarkoin estrogeenikorvaushoidon ja muun hormonikorvaushoidon aikana, sillä näillä potilailla on estrogeenihoidon yhteydessä joskus harvoin raportoitu plasman triglyseridipitoisuuden huomattavaa suurenemista, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Hypertriglyseridemian ja matala-annoksisen, paikallisesti emättimeen annettavan estrogeenihoidon välistä yhteyttä ei tunneta.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on mitattavissa proteiinia sitovan jodin, T₄-pitoisuuden (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T₃-pitoisuuden (radioimmunologinen määrittely) avulla. T₃:n otto resiiniin vähenee, mikä kuvastaa TBG:n suurentunutta määrää. Vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrät seerumissa voivat suurentua ja suurentaa vastaavasti veren kortikosteroidi- ja sukupuolihormonipitoisuuksia. Vapaat ja biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet voivat suurentua.

Emättimeen annetun estradiolin hyvin vähäisellä imeytymisellä (ks. kohta 5.2) saattaa olla pienempi vaikutus plasman sitojaproteiineihin kuin suun kautta otettavia hormonivalmisteita käytettäessä.

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin, sillä heillä Estring-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus veressä oletettavasti suurenee.

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.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu hyvänlaatuisia, ja joissain vieläkin harvinaisemmissa tapauksissa pahanlaatuisia, maksakasvaimia, jotka ovat yksittäistapauksissa aiheuttaneet hengenvaarallisia verenvuotoja vatsaontelossa potilailla, jotka ovat käyttäneet sen tyyppisiä hormoneja, joita myös Estring sisältää. Jos potilaalla ilmenee vaikeita ylävatsavaivoja, maksan suurenemista tai merkkejä verenvuodosta vatsaontelossa, maksakasvaimen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin tarve voi muuttua glukoositoleranssiin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Estring annostellaan emättimeen ja sen systeeminen imeytyminen on minimaalista, on epätodennäköistä, että sillä olisi kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Sen sijaan yhteisvaikutukset muiden paikallisesti emättimeen annosteltavien hoitojen kanssa tulee huomioida.

Systeemisesti vaikuttavien estrogeenien metabolia saattaa lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka tunnetusti indusoivat lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä, kuten epilepsialääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri tunnetaan vahvoina estäjinä, niillä on samaan aikaan steroidihormonien kanssa käytettyinä indusoiva vaikutus. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet saattavat indusoida estrogeenien metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien lisääntynyt metabolia saattaa heikentää niiden vaikutusta ja muuttaa kohdun vuotoprofilia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estring on tarkoitettu menopaussin jälkeiseen hoitoon. Estring-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Estring-lääkityksen aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Useimmissa tähänastisissa epidemiologisissa tutkimuksissa, jotka ovat merkityksellisiä sikiön tahattoman estrogeenialistuksen kannalta, ei ole todettu teratogeenisuutta eikä fetaalista toksisuutta.

Imetys

Estring-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Estring vaikuttaisi haitallisesti huomio- tai koordinaatiokykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Estradiolia sisältävä emättimeen laitettava rengas on yleensä hyvin siedetty. Kahdessa kontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidon lopetti haittavaikutuksen vuoksi 5,4 % potilaista, jotka käyttivät estradiolirengasta, ja 3,9 % potilaista, jotka käyttivät konjugoituja estrogeenejä sisältänyttä emätinvoidetta. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden vuoksi hoito estradiolirengalla lopetettiin, olivat epämiellyttävä tunne emättimessä ja ruoansulatuselimistön oireet.

Estradioli-valmisteen haittavaikutukset ovat suhteellisesti melko harvinaisia ja ilmaantuessaan tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Joitakin näistä oireista, kuten emättimen ärsytystä, virtsatietulehduksia, virtsa- ja sukupuolielinten kutinaa, vulvovaginaalisia infektoita ja lisääntynyttä hikoilua, esiintyy kuitenkin useammin hoitamattomilla postmenopausaalisilla naisilla.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokitettu yleisyyden ja elinluokitusjärjestelmän mukaan. Taulukossa on lueteltu haittavaikutukset elinluokan ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) ja tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella). Valmisteen kauppaan tuonnin jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty tähdellä (*).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon
Infektiot		Virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, sinuiitti, emätintulehdus, sukupuolielinten kandidiaasi			
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto		Päänsärky			
Verisuonisto		Kuumat aallot			
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, alavatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan sekä peräaukon ja peräsuolen alueella, pahoinvointi			

Iho ja ihonalainen kudokset		Yleistynyt kutina, hyperhidroosi			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsairaus (mukaan lukien nivelkipu, niveltulehdus, nivelrikko), selkäkipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Epämiellyttävä tunne virtsarakon alueella			
Sukupuolielimet ja rinnat	Leukorrea	Epämiellyttävä tunne ulkosynnyttimien alueella, emätinvuoto, emättimen ärsytys/epämiellyttävä tunne emättimessä, virtsa- ja sukupuolielinten kutina, rintaoireet (mukaan lukien rintojen turvotus, rintojen suureneminen, kivuliaat rinnat)		Emättinen eroosio*/ emätin-haavauma*	Kiinnittyminen emättimeen (ks. kohta 4.4)*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Influenssan kaltaiset oireet			

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

Systemiseen hormonikorvaushoitoon on yhdistetty seuraavat riskit, jotka koskevat vähäisemmässä määrin emättimeen annosteltavia estrogeenivalmisteita, joiden aikaansaama systeminen estrogeenialtistus pysyy normaalilla postmenopausaalisella vaihteluvälillä.

Munasarjasyöpä

Systemisen hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa 5 vuotta, tämä aiheuttaa noin 1 lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan 5 vuoden aikana noin 2 naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemboolian riski

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) kehittymisen suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Alla on esitetty tulokset WHI-tutkimuksista.

WHI -tutkimukset – Laskimotromboembolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

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

* Tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on lievästi suurentunut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmäkorvaushoitoa saavilla naisilla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Systeemisen hormonikorvaushoidon käyttöön liittyy enintään 1,5-kertaisesti suurentunut suhteellinen riski saada iskeeminen aivohalvaus. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon käytön aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä eikä käytön kestosta riippuvainen, mutta koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, aivohalvauksen kokonaisriski kasvaa hormonikorvaushoidon käyttäjillä iän myötä (ks. kohta 4.4).

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

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

* Iskeemisiä ja hemorragisia aivohalvauksia ei eroteltu toisistaan

Muita haittavaikutuksia on raportoitu systeemisen estrogeeni-keltarauhashormonihoidon yhteydessä.

- Sappikivitauti
- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura
- Yli 65-vuotiaiden todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Estring on tarkoitettu intravaginaaliseen käyttöön, ja estradioliannos on hyvin pieni. Yliannostus on siis epätodennäköistä, mutta mahdollisen yliannostuksen sattuessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Estring on emättimeen laitettava depotlääkevalmiste, josta vapautuu noin 7,5 mikrogrammaa 17-beeta-estradiolia 24 tunnin aikana kolmen kuukauden ajan. Estradioli-rengas sopii vain estrogeenin puutteesta johtuvien urogenitaalivaivojen hoitoon. Sen farmakokineettinen profiili osoittaa, ettei se sovi sellaisiin postmenopausaalsiin vaivoihin (esim. vasomotorisiin oireisiin), jotka vaativat systeemisesti vaikuttavan estrogeeniannoksen. Se ei sovi myöskään luukadon estohoitoon. Vaikuttava aine, synteettinen 17-beeta-estradioli, tunnetaan hyvin, koska se on vastaava kuin endogeeninen hormoni, jota muodostuu munasarjoissa ja jossain määrin lisämunuaisissa. Estradioli kulkeutuu soluihin ja sitoutuu tuman estrogeenireseptoreihin. Siellä se käynnistää muun muassa solujen kasvuun tarvittavan proteiinisynteesin.

Tärkeitä estrogeenin kohde-elimäitä ovat kohtu, emätin ja virtsaputki. Estrogeeni vaikuttaa niiden limakalvoon ja lihaksiin.

Estradiolin ja muiden estrogeenien tiedetään lisäävän virtsaputken α -adrenoreseptorien määrää, noradrenaliinin indusoimaa virtsaputken supistuvuutta ja kohdun α - ja β -adrenoreseptorien määrää. On myös ilmoitettu, että jo pienetkin estradioliannokset lisäävät merkittävästi verenvirtausta virtsa- ja sukupuolielimissä.

Renkaasta vapautuva estradioli vaikuttaa virtsa- ja sukupuolielimissä paikallisesti: se estää ja vähentää niissä esiintyviä postmenopausaalisia, estrogeenin puutteesta johtuvia oireita. Estring-hoito palauttaa sekä emättimen pH:n menopaussia edeltävälle tasolle että emättimen ja virtsaputken epiteelin histologian ja fysiologian menopaussia edeltävään tilaan. Koska Estring-valmisteesta vapautuu estradiolia hyvin vähän ja tasaisesti, se ei aiheuta systeemisiä haittavaikutuksia, kuten sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) tai alfa₂-PAG:n (Pregnancy Zone Protein) pitoisuuden suurenemista. Teoriassa sen ei pitäisi tämän ansiosta aiheuttaa endometriumin proliferaatiota. Estring-valmistetta voikin käyttää jatkuvasti ilman progestageenilisää, eikä vuotoa esiinny hoidon aikana.

Estring oletettavasti suurentaa estradiolin pitoisuutta paikallisesti kohdekudoksissa, vaikka samanaikaisesti pitoisuus plasmassa on hyvin pieni ja tasainen.

Estrogeenin puutteesta johtuvien emätinoireiden hoito: emättimeen annosteltu estrogeeni lievittää postmenopausaalisilla naisilla estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireita.

5.2 Farmakokinetiikka

Alun lyhyen huipun jälkeen estradiolia vapautuu Estring-valmisteesta tasaisesti (7,5 mikrog / 24 tuntia) Fickin lain mukaisesti vähintään 90 päivän ajan. Alun vapautumishuipun takia plasman estradiolipitoisuus suurenee noin 200 pmol/l kolmessa tunnissa. Sitten plasman estradiolipitoisuus pienenee nopeasti, ja tasainen pitoisuus saavutetaan 2–3 päivän jälkeen. Pitoisuus pysyy noin tasolla 20–30 pmol/l koko jäljellä olevan hoitoajan. Pitoisuudet ovat huomattavasti pienemmät kuin hedelmällisessä iässä olevilla naisilla varhaisessa follikulaarivaiheessa.

Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa. Sen tärkeimpiä metaboliitteja ovat estrioli, estroni ja sen konjugaatit. Estradiolin puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia. Metabolinen puhdistuma plasmassa on 450–625 ml/min/m². Metaboliitit kulkeutuvat pääasiassa munuaisten kautta glukuronideina ja sulfaatteina. Estrogeeneillä on myös enterohepaattista kiertoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eräs hyvin dokumentoitu estrogeenikorvaushoidon haittavaikutus on sen aiheuttama solujen kasvun stimulaatio, joka saa aikaan endometriumin proliferaation. Paikallinen Estring-hoito tuottaa kuitenkin hyvin pienen, tasaisena pysyvän estradiolipitoisuuden, jolla ei pitäisi olla tällaisia vaikutuksia. Samoin systeemisten muissa elimissä ja kudoksissa ilmenevien haittavaikutusten riskiä pidetään vähäisenä.

Luonnollisten ja synteettisten estrogeenien pitkäaikainen ja jatkuva anto tietyille eläinlajeille on suurentanut niillä rinta-, kohtu-, kohdunkaula-, emätin-, kives- ja maksakarsinooman esiintymistiheyttä.

Estring-valmisteen silikonielastomeeri

Silikonielastomeerin biologista turvallisuutta on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä.

Silikonielastomeeri oli myrkytön *in vitro* -testeissä, ja lyhytaikaisissa *in vivo* -testeissä se oli pyrogeeniton eikä aiheuttanut ärsytystä tai yliherkkyyttä. Pitkäaikainen implantaatio sai aikaan samanlaisen kapseloitumisen kuin negatiivinen kontrolli (polyeteeni), jota käytetään USP:n mukaisessa testissä. Silikonielastomeeri ei aiheuttanut toksisia reaktioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Silikonielastomeeri
nestemäinen silikoni (polydimetyylisiloksaanidimetyylivinyylipolymeeri)
bariumsulfaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi rengas yksittäispakattuna suorakulmaiseen kuumasaumattuun polyesteri/Al/LDPE-pussiin ja pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet potilaalle Estring-valmisteen paikoilleen asettamista ja poistamista varten

Paikoilleen asettaminen:

- Seiso toinen jalka tuolilla tai makaa selälläsi sängyssä jalat haara-asentoon koukistettuina.
- Purista rengas soikioksi.
- Vie rengas mahdollisimman syvälle emättimeen.

Poistaminen:

- Seiso toinen jalka tuolilla.
- Työnnä sormi emättimeen ja tartu renkaaseen.
- Vedä rengas ulos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11352

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.1.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estring 7,5 mikrog / 24 timmar vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett ringformat vaginalinlägg innehåller 2 mg estradiolhemihydrat.
Ringens frisätter 7,5 mikrogram estradiol per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalinlägg.

Produktbeskrivning: Genomskinlig, elastisk silikonring med en vit kärna som innehåller hormon. Ringens ytterdiameter är 55 mm, tvärgående diameter är 9 mm och diameter av kärnan som innehåller hormonet är 2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vaginal atrofi orsakat av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Estring är ett endast östrogen innehållande ringformat vaginalinlägg för vaginal användning. Ringen frisätter jämnt en liten mängd estradiol (7,5 mikrogram / 24 timmar) under minst 90 dagar.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se också avsnitt 4.4). Den maximala rekommenderade tiden för kontinuerlig behandling är 2 år.

För östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området, såsom Estring, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.

Endast i fall av tidigare diagnostiserad endometriosis, ska kvinnor som är hysterektomerade rekommenderas tillägg av gestagen (se avsnitt 4.4).

Behandlingsstart

Behandlingen kan påbörjas när som helst för kvinnor som diagnostiserats med amenorré, som har långa intervaller mellan spontana menstruationer eller som byter från kontinuerlig kombinerad hormonsättningsprodukt till Estring.

Om kvinnan däremot byter från cyklisk eller kontinuerlig sekventiell kombinerad hormonsättningsprodukt till Estring ska användning av Estring påbörjas endast efter en bortfallsblödning när behandlingscykeln med den föregående produkten ha avslutats.

Administreringsätt

Ringens pressas till en oval form och införs så djupt som möjligt i vagina (se avsnitt 6.6). Ringen bäres kontinuerligt under tre månader för att därefter ersättas med en ny ring.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska hormonersättningsbehandling (HRT) endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Det finns endast begränsade uppgifter om risker associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning / uppföljning:

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukdomshistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandling. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet bör hon rapportera till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bilddiagnostiska studier som t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda patientens kliniska behov.

Estring behandling passar inte för alla kvinnor. Den passar till exempel inte för kvinnor vars slida är kort och smal på grund av en tidigare operation eller atrofi eller för kvinnor med svår vaginella framfall som förhindrar ringen från att hållas på plats.

För att utesluta ulceration, infektion eller refraktär atrofisk vaginit ska dessutom grundliga undersökningar genomföras om patienten uppvisar symtom/tecken i form av onormal vaginal flytning, vaginalt obehag eller vaginal blödning. Mindre irritationssymtom är vanligen övergående.

Behandlingen ska avbrytas om kvinnan upplever ihållande eller svårt obehag på grund av användning av ringen eller om ringen rör sig för mycket i slidan. Behandlingen ska också avbrytas för patienter med tecken på lokal ulceration eller allvarlig inflammation på grund av refraktär atrofisk vaginit.

Vaginal infektion ska behandlas på lämpligt sätt. Vid systemisk behandling kan behandlingen med Estring fortsättas utan avbrott. Man bör dock överväga att avlägsna Estring om patienten använder någon annan produkt som administreras vaginalt.

Det har förekommit fall att ringen fallit ut och att ringen har flyttat sig, i regel vid tarmtömning. Om patienten lider av förstoppning bör hon ta bort ringen före tarmtömningen. Kvinnan kan också vilja ta bort ringen i andra situationer, t.ex. före samlag.

Ringens har ibland fast sig vid vaginalväggen, vilket gjort det svårt att avlägsna ringen. I vissa fall har kirurgiskt avlägsnande av ringen krävts.

Estring kan vara olämplig för patienter som behandlas långvarig med kortikosteroider eller patienter som har tunn hud (t.ex. patienter med Cushings syndrom) eftersom de kan ha vaginal atrofi som inte svarar på östrogenbehandling.

Den farmakokinetiska profilen för Estring visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Estring är en HRT-produkt måste dock följande tas i beaktande, speciellt vid användning under lång tid eller upprepad användning.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet:

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att särskilt dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estring:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Kolelitias
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Den farmakokinetiska profilen för Estring visar att absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Därför är återfall eller försämring av ovan nämnda tillstånd mindre sannolikt i jämförelse med systemisk östrogenbehandling.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och karcinom

Kvinnor med intakt livmoder som har onormal vaginalblödning av okänd etiologi eller kvinnor med intakt livmoder som tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas särskilt noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Estring påbörjas.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och karcinom ökad när enbart systemisk östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor som behandlades med enbart systemiskt östrogen varierar mellan 2 till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos. Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

För östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, såsom Estring, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.

Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (mer än ett år) eller upprepad behandling är inte fastställd. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller karcinom speciellt ska uppmärksammas.

Generellt ska hormonersättningsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad allmän, inklusive gynekologisk, undersökning. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan bl.a. inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Patienten ska uppmanas att kontakta läkare om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen med Estring.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshårdar. Därför tillråds försiktighet vid användning till kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, speciellt om det finns kvar endometriosis.

*Följande risker har förknippats med **systemisk HRT** och gäller i mindre utsträckning östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

Bröstcancer

Epidemiologiska belegg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

WHI-studien (Women's Health Initiative study) fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är väsentligt lägre än hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen.

HRT, speciellt kombinationsbehandling med östrogen-gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Hos kvinnor som tar systemisk HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiskt belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydligt inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Venös thromboembolisk sjukdom (VTE)

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

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

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

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

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del trombofila defekter identifieras av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.

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

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

Kranskärslsjukdom

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

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart systemiskt östrogen.

Ischemisk stroke

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

Andra tillstånd

Östrogen kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Exogena östrogener kan framkalla eller förvärra symtom på angioödem, särskilt hos patienter med hereditärt angioödem.

Patienter med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogensättningsterapi och annan hormonersättningsterapi eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som har lett till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till patienter med detta tillstånd.

Sambandet mellan hypertriglyceridemi och lokal vaginal behandling med låg dos östrogen är inte känd.

Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon i blodet, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T₄-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T₃-nivåer (mätt med RIA). T₃-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökande nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T₄ och fritt T₃ är opåverkade. Andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider i blodet. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa₁-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2) kan resultera i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid användning av orala hormonprodukter.

Patienter med terminal njursjukdom ska övervakas noga då plasmakoncentrationen av den aktiva substansen i Estring troligen stiger hos dessa patienter.

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

I några sällsynta fall har man observerat benigna, och i ännu sällsyntare fall maligna, levertumörer som har lett till enstaka fall av livshotande intraabdominell blödning hos patienter som har använt liknande hormoner som finns i Estring. Vid svår buksmärta, förstörd lever eller tecken på intraabdominell blödning hos patienten bör möjligheten av en levertumör övervägas i differentialdiagnosen.

Behovet av orala diabetesläkemedel eller insulin kan ändras till följd av påverkan på glukostolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta interaktioner kommer att inträffa med Estring. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Estring är indicerat för användning efter menopausen. Estring ska inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Estring, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med östrogen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estring ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att Estring skulle ha någon skadlig effekt på uppmärksamhet och koordinationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Estradiolring för vaginal användning tolereras vanligen väl. I de två kontrollerade pivotala studierna 5,4 % av patienterna som använde estradiolring och 3,9 % av patienterna som använde vaginalkräm med konjugerade östrogener avbröt behandlingen på grund av en biverkning. De vanligaste orsakerna till att behandlingen med estradiolring avbröts var vaginalt obehag och gastrointestinala symtom.

Biverkningar associerade med estradiol är relativt mindre vanliga och om de uppträder är de oftast milda och övergående. En del av symtomen, såsom vaginal irritation, urinvägsinfektion, urogenital klåda, vulvovaginal infektion och kraftig svettning, uppträder dock oftare hos obehandlade, postmenopausala kvinnor.

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar som rapporterats efter marknads godkännande har märkts med en asterisk (*).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner		Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, sinuit, vaginit, genital candidiasis			
Immunsystemet			Överkänslighet		
Psykiska störningar		Sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk			
Blodkärl		Värmevallningar			
Magtarmkanalen		Buksmärta, smärta i nedre delen av buken, abdominellt obehag och anorektalt obehag, illamående			
Hud och subkutan vävnad		Generaliserad klåda, hyperhidros			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artropati (inklusive artralgi, artrit, osteoartrit), ryggsmärta			
Njurar och urinvägar		Obehag i urinblåsan			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Leukorré	Vulvovaginalt obehag, vaginal blödning, vaginal irritation/vaginalt obehag, urogenital klåda, bröstsymtom		Vaginala erosioner/vaginal sår*	Vaginal adhesion (se avsnitt 4.4)*

		(inklusive svullnad i bröstet, bröstförstoring, bröstsmärta)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Influensaliknande symtom			

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning för östrogenprodukter som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

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

Risk för venös tromboembolism (VTE)

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

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

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT (95 % CI)
Enbart oralt östrogen			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombination av oralt östrogen och gestagen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie av kvinnor utan livmoder
CI = konfidensintervall

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Användning av systemisk HRT är associerat med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användningen av HRT.

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

WHI-studier kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

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

* Ingen differentiering mellan ischemisk stroke och hemorragisk stroke
CI = konfidensintervall

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med systemisk östrogen-gestagen-behandling.

- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

www-plats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Registret för läkemedelsbiverkningar
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Estring är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolikt, men om det uppträder, är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Estring är ett vaginalinlägg som frisätter cirka 7,5 mikrogram 17-beta-estradiol / 24 timmar i tre månader. Estradiolringen lämpar sig endast för behandling av urogenitala besvär orsakade av östrogenbrist. Dess farmakokinetiska profil visar att den inte är lämplig för behandling av postmenopausala besvär (t.ex. vasomotoriska symtom) som kräver en systemisk östrogendos. Den är inte heller lämplig för prevention av benskörhet. Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är välkänd då den motsvarar endogent humant estrogen som bildas i äggstockarna och i viss utsträckning i binjurerna. Estradiol går in i cellerna och binder till östrogenreceptorerna i kärnan. Där inducerar det, exempelvis, proteinsyntesen som behövs för celltillväxten.

Viktiga målorgan för östrogen är bland annat livmodern, vaginan och urinröret. Östrogen påverkar deras slemhinne- och muskler.

Estradiol och andra östrogener är kända för att öka antalet uretrala α -adrenoceptorer, uretral kontraktilitet som induceras av noradrenalin och antalet uterina α - och β -adrenoceptorer. Det finns också rapporter om att även låga estradioldoser signifikant ökar det uretrala och genitala blodflödet.

Estradiol som frisätts från ringen har lokala urogenitala effekter: det hämmar och minskar postmenopausala symtom som orsakas av östrogenbrist i dessa organ. Behandling med Estring återställer såväl vaginalt pH till premenopausal nivå som vaginalt och uretralt epitels histologi och fysiologi till premenopausal status. Då Estring frisätter en mycket låg och konstant mängd estradiol orsakar det inte systemiska biverkningar såsom ökad nivå av könshormonbindande globulin (SHBG) eller alfa₂-PAG (Pregnancy Zone Protein). Teoretiskt borde den därför inte orsaka tillväxt av livmoderslemhinnan. Estring kan användas kontinuerligt utan tillägg av gestagen och inga blödningar uppträder under behandlingen.

Estring förväntas orsaka lokal ökning av estradiolkoncentrationen i målvävnaderna, trots att plasmakoncentrationen samtidigt är mycket låg och konstant.

Behandling av symtom på vaginal östrogenbrist: vaginalt applicerat östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi som orsakas av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en kort första topp är frisättningen av estradiol från Estring konstant (7,5 mikrogram / 24 timmar) enligt Ficks lag minst 90 dagar. På grund av den initiala frisättningstoppen ökar estradiolkoncentrationen i plasma med cirka 200 pmol/l inom tre timmar. Estradiolkoncentrationen i plasma sjunker därefter snabbt och konstant koncentration uppnås efter 2–3 dagar. Denna koncentration upprätthålls vid ungefär 20–30 pmol/l under hela den återstående behandlingstiden. Koncentrationerna är avsevärt lägre än koncentrationerna hos kvinnor i fertil ålder under den tidiga follikulära fasen.

Estradiol metaboliseras främst i levern. De huvudsakliga metaboliterna är östriol, östron och dess konjugaten. Halveringstiden för estradiol är 1–2 timmar. Metabolisk plasmaclearance är 450–625 ml/min/m². Metaboliterna utsöndras i huvudsak via njurarna som glukuronider och sulfater. Östrogen genomgår också enterohepatisk cirkulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En av de väldokumenterade biverkningarna av hormonersättningsterapi med östrogen är stimulering av celltillväxt som leder till proliferation av livmoderslemhinnan. Lokal behandling med Estring ger dock en mycket låg och konstant estradiolkoncentration som inte bör ha sådan effekt. Likaså anses risken för systemiska biverkningar i andra organ och vävnader vara låg.

Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever.

Silikonelastomer i Estring

Silikonelastomerens biologiska säkerhet har studerats i talrika *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Silikonelastomeren var icke-toxisk i *in vitro*-tester och pyrogenfri, icke-irriterande och icke-sensibiliserande i kortvariga *in vivo*-tester. Långvarig implantation ledde till inkapsling liknande det negativa kontrollämnet (polyetylen) som användes i testet i enlighet med USP. Silikonelastomeren orsakade inte toxiska reaktioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Silikonelastomer
Flytande silikon (polydimetylsiloxan-dimetylvinylpolymer)
Bariumsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En ring är individuellt förpackad i en rektangulär värmeförseglad påse av polyetylen/A1/LDPE och i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för patienten om insättning och uttagning av Estring

Insättning:

- Stå med en fot på en stol eller ligg på rygg i sängen med särade och böjda ben.
- Pressa ihop inlägget till en oval.
- För in inlägget så långt upp i slidan som möjligt.

Uttagning:

- Stå med ena foten på en stol.
- För in ett finger i slidan och ta tag i inlägget.
- Dra ut inlägget.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11352

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.1.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 30.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.9.2020