

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrena 0,1% geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: propyleeniglykoli (6,0 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

*Valmisteen kuvaus:* läpikuultava hajuton geeli.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

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

### 4.2. Annostus ja antotapa

Estrena-geeli on pakattu annospumpullisiin pulloihin.

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

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

#### Annostus

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

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

Tätä aloituserä annosta voidaan sovittaa yksilöllisten tarpeiden mukaan.

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

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

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

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

Progestiinihoitoa ei suositella naisille, joiden kohtu on poistettu, ellei potilaalla ole aiemmin todettu endometrioosi.

Estrena-geeliä voidaan annostella syklisesti tai jatkuvasti:

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

### Antotapa

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

Estrena ei värjää vaatteita. Kädet tulee pestä levityksen jälkeen.

Estrena-annoksen unohtaminen voi aiheuttaa välivuotoa ja tiputteluvuotoa.

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

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

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

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

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

### **Lääkärin tutkimus ja seuranta**

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

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

### **Seuranta edellyttävät tilat**

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

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

- otoskleroosi.

### **Syyt hoidon välittömään lopettamiseen**

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

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

### **Kohdun limakalvon liikakasvu ja karsinoma**

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

### **Rintasyöpä**

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

### **Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito**

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

### **Hoito pelkällä estrogeenilla**

- WHI-tutkimuksessa ei havaittu kohonnutta rintasyöpäriskiä pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla, joiden kohtua ei ollut poistettu. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää 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 estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä voi vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

### **Munasarjasyöpä**

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeeniä sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, mukaan lukien WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

### **Laskimon tromboembolia**

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Tällainen tapahtuma on todennäköisempi hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Yleisesti hyväksytyjä laskimotukoksen riskitekijöitä ovat estrogeenin käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen vuodelepo, ylipaino (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/synnytyksen jälkeinen vaihe, SLE-tauti sekä syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotukoksen muodostumiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Kuten kaikkien postoperatiivisten potilaiden kohdalla, erityistä huomiota tulee kiinnittää leikkauksen jälkeisen laskimotukoksen ennaltaehkäisyyn. Jos pitkäaikainen vuodelepo on todennäköistä elekttiivisen leikkauksen jälkeen, tulee mahdollisuuksien mukaan harkita hormonikorvaushoidon tilapäistä keskeyttämistä 4 - 6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen naisen täydellistä toipumista.
- Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla hormonikorvaushoidon hyötyjä ja siihen liittyviä riskejä on harkittava tarkkaan.
- Jos tätä lääkettä käyttävälle naiselle kehittyy laskimotromboembolia, on lääkkeen käyttö keskeytettävä. Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he havaitsevat tromboemboliaan viittaavia oireita (kuten kivuliasta turvotusta toisessa jalassaan, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta)
- Laskimotromboembolian riski on tavallista suurempi naisilla, joilla jo aiemmin on ollut laskimotromboembolia tai joilla on jokin tunnettu tromboembolioille altistava tila. Hormonikorvaushoito voi lisätä tätä riskiä. Tämän takia näille henkilöille hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen.

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

### **Sepelvaltimotauti (CAD)**

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

### **Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito**

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

### **Hoito pelkällä estrogeenilla**

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

### **Iskeeminen aivohalvaus**

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

## Muut sairaudet

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

## Mahdollinen estradiolin siirtyminen

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

Sen vuoksi on suositeltavaa noudattaa seuraavia varotoimia:

- potilaalle:
  - pese kädet saippualla geelin levittämisen jälkeen
  - peitä levitysalue vaateuksella, kun geeli on kuivunut
  - käy suihkussa ennen tämäntyypisiä kontaktitilanteita.
- henkilöille, joita ei hoideta Estrena-geelillä:
  - jos olet ihokontaktissa levitysalueeseen, jota ei ole pesty tai peitetty vaateuksella, pese vedellä ja saippualla se ihoalue, jolle estradiolia on voinut siirtyä.
- Apuaineet, joilla tiedetään olevan vaikutuksia  
Valmiste sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

## **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

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

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

#### 4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

Estrena-geeliä ei pidä käyttää imetyksen aikana

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8. Haittavaikutukset

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

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

			muistuttava tila, rintarauhasten kasvu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Turvotus	Uupumus

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

### **Rintasyöpäriski**

- Naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan, on raportoitu kaksinkertaisesti kohonnut riski saada rintasyöpädiagnoosi.
- Pelkkää estrogeeniä käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

### **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi – Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

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

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

### **US WHI - tutkimukset – rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

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

### **Kohdun limakalvon syövän riski**

#### Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

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

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

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

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

### **Munasarjasyövän riski**

Pelkän estrogeenin tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttöön hormonikorvaushoitona on yhdistetty lievästi kohonnut munasarjasyöpädiagnoosin riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31 – 1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

### **Laskimon tromboemolian riski**

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

#### **WHI-tutkimukset – Laskimon tromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikä (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää kohden
<b>Pelkkä oraallinen estrogeeni*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Oraallinen estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* Tutkimus suoritettu naisilla, joiden kohtu oli poistettu.			

### **Sepelvaltimotaudin riski**

- Sepelvaltimotaudin riski on lievästi kohonnut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja progestiinin



yhdistelmäkorvaushoitoa käytävillä (ks. kohta 4.4).

### **Iskeemisen aivohalvauksen riski**

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

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

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

\* Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty.

### **Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:**

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

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9. Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

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

ATC-koodi: G03CA03

### **Vaikutusmekanismi**

#### **Luonnollinen estrogeeni ihon kautta annosteltuna.**

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

### **Kliinisiin tutkimuksiin liittyvät tiedot:**

Vaihdevuosioireet helpottuivat ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 1,5 g Estrena 0,1 % -geeliä (1,5 mg estradiolia) siveltyä 400 cm<sup>2</sup> suuruiselle alueelle vatsan iholle on aiheuttanut seerumin estradiolipitoisuuden asteittaisen kohoamisen, joka yhden antokerran jälkeen saavutti huippupitoisuuden 40 pg/ml. Kun annetaan sama annos samalle alueelle toistuvasti, saavutetaan steady-state -pitoisuus 4 päivän kuluessa. Keskimääräinen pitoisuus 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta on noin 40 pg/ml ja huippupitoisuus 22. päivänä on 70 pg/ml.

Toistuva 3 g:n Estrena-annoksen käyttö johtaa 1,5 g annoksella saatujen AUC-arvojen kaksinkertaistumiseen.

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

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

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

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3. Kesto aika

3 vuotta

### 6.4. Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited  
Kilmore House  
Park Lane, Spencer Dock

Dublin 1, D01 YE64  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13671

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.7.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Suomessa Fimean kotisivuilta ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).