

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 estrogeenihoidon 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 estrogeenihoidosta 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

Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyöpäriski on suurentunut estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia sisältävää systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu siitä, kuinka kauan hormonikorvaushoitoa käytetään.

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.

Lisäriski on nähtävissä muutamien vuosien käytön jälkeen, mutta riski pienenee lähtötasolle muutaman (korkeintaan viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoito, lisää rintarauhashudoksen 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 laskimotromboemboolian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboemboolian 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).

Laskimotromboemboolian 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 laskimotromboemboolian kehittymisen estämiseksi tulee potilaalle harkita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, kuten kaikille leikkauspotilaille. Jos pitkäaikainen liikkumattomuus on todennäköistä elekttiivisen 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 kehittyy 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, hengenhädistys).

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 estrogeenia 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 nesteiden 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 vuotoprofiilia.

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 estrogeenialtistuksen kannalta, ei ole todettu teratogeenisuutta eikä fetaalista toksisuutta.

Imetys

Estring-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 (*).

Elin-järjestelmä	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			
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto		Päänsärky			
Verisuonisto		Kuumat aallot			

Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, alavatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan sekä peräaukon ja peräsuolen alueella, pahoinvointi			
Iho ja ihonalainen kudος		Yleistynyt kutina, hyperhidroosi			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsairaus (mukaan lukien nivelkipu, niveltulehdus, nivelrikko), selkäkipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Epämiellyttävä tunne virtsarakon alueella			
Sukupuolielimet ja rinnat	Leukorea	Epämiellyttävä tunne ulkosynnyttimien alueella, emätinvuoto, emättimen ärsytys/epämiellyttävä tunne emättimessä, virtsa- ja sukupuolielinten kutina, rintaoireet (mukaan lukien rintojen turvotus, rintojen suureneminen, kivuliaat rinnat)		Emättimen 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 postmenopausaalaisella vaihteluvälillä.

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Mahdollinen suurentunut riski pelkkää estrogeenihoitoa käyttävillä on huomattavasti pienempi kuin mikä on todettu estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää käyttävillä naisilla.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Alla on esitetty tulokset laajimmasta satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta (Women's Health Initiative –tutkimus, WHI) sekä laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS)

MWS-tutkimus - Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä (vuotta)	Lisätapauksia 1000 hormonihoidon käyttämättä naista kohden 5 vuoden aikana*	Riskisuhde #	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmä			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
<p>* Vertailussa on käytetty lähtötason esiintyvyyttä kehittyneissä maissa. # Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa hoidon keston myötä. Huomautus: Koska rintasyövän taustaesiintyvyys vaihtelee eri EU-maissa, rintasyövän lisätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.</p>			

Yhdysvaltojen 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 naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä CEE estrogeenihoito			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) *
CEE + MPA (estrogeeni + progestiini) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu. Tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin kasvua.

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu 5 ensimmäisen hoitovuoden aikana. 5 vuoden jälkeen riski oli korkeampi kuin hoitamattomilla naisilla.

Munasarjasyöpä

Systeemisen 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 lisätapausten 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

Systeemiseen 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 – Laskimotromboemboolian 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 urogenitaali-vaivojen hoitoon. Sen farmakokineettinen profiili osoittaa, ettei se sovi sellaisiin postmenopausaalisiiin 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 lisämunuuaisissa. Estradioli kulkeutuu soluihin ja sitoutuu tuman estrogeenireseptoreihin. Siellä se käynnistää muun muassa solujen kasvuun tarvittavan proteiinisynteesin.

Tärkeitä estrogeenin kohde-elimiä 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 voidaan 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 endometriumien 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

12.3.2020