

# **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Estrogel 0,6 mg/g geeli

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

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

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 0,4 g etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Geeli

Läpikuultava, väritön tai melkein väritön alkoholinhanjanen geeli

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Estrogel on tarkoitettu

- Luonnollisesta menopaussista tai kirurgisesta toimenpiteestä johtuvan estrogeenipuutoksen oireisiin, joita voivat olla kuumat aallot, unihäiriöt, psykkiset oireet ja urogenitaliatrofia.
- Luukadon ehkäisyyn vaihdevuosi-ikäisille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut luukadon estoon hyväksytty lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

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

Aiemmin hormonikorvaushoitoa saamattomille hoito aloitetaan oireista riippuen lääkärin harkinnan mukaan  $\frac{1}{2}$ –1 annostelulastallisella tai pumppupulloa käytettäessä 1–2 painalluksella.

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

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

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

Kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riskin pienentämiseksi naisille, joilla on kohtu tallella, hoitoon pitää liittää 1 kuukauden / 28 vrk:n jakson välein vähintään 12–14 vrk:n progestiinihoito.

Progestiinihoidon päättymisen jälkeen seuraa yleensä tyhjennysvuoto. Ks. myös kohta 4.4.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Estrogel-valmistetta pediatrisille potilaille.

#### Antotapa

Estrogel-geeli sivellään mahdollisimman laajalle ihoalueelle esim. olkapäihin, käsivarsiiin, reisiin tai vatsalle. Geeliä EI saa levittää rintojen iholle eikä niiden lähelle eikä genitaalialueelle. Geeliä ei saa levittää ärtyneelle eikä rikkoutuneelle iholle. Geeliä ei saa niellä.

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

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

Potilaille on kerrottava, että lapset eivät saa olla kosketuksissa ihoalueeseen, jolle estradioligeeliä on levitetty (ks. kohta 4.4).

Estradiolin passiivinen siirtyminen saattaa johtaa sekundaariseen estradiolialtistukseen ihmokontaktin jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Todettu, aiemmin todettu tai epäilty rintasyöpä
- Tunnettu tai epäillyt estrogeeniriippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiempia tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboembolinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasitusrintakipu, sydäninfarkti, aivohalvaus)
- Akuutti maksasairaus tai aiempia maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Porfyria.

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

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

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

## **Lääkärintarkastus/seuranta**

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

## **Valvontaa vaativat tilat**

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

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

## **Syyt välittömään hoidon lopettamiseen**

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

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- migreenityypisen päänsäryyn ilmeneminen ensimmäistä kertaa
- raskaus.

## **Kohdun limakalvon liikakasvu ja syöpä**

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

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

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

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

Läpäisyvuotoja ja tiputtelua saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon myöhäisemmässä vaiheessa tai tällainen vuoto jatkuu hoidon päätyttyä, syy on selvitetävä esim. kohdun limakalvon biopsialla kohdun limakalvon maligniteetin poissulkemiseksi.

Pelkän estrogeenin aiheuttama stimulaatio voi aiheuttaa syöpää edeltäviä tai pahanlaatuisia muutoksia endometrioosipesäkkeissä. Tämän vuoksi progestiinin lisäämistä estrogeenikorvaushoitoon pitäisi harkita naisille, joilta on kohtu poistettu endometrioosin vuksi. Progestiinilisä on tarpeen, jos kohdunpoiston jälkeen on jänyt endometrioosipesäkkeitä.

## **Rintasyöpää**

Kokonaismäärä osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeniprogestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoittoa. Riski riippuu hoidon kestosta.

### **Estrogeenia ja progestaateenia sisältävä yhdistelmähoito**

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

### **Pelkkä estrogeenikorvaushoito**

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, joilta on kohtu poistettu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoittoa. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pienä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

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

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvien tiheyttä, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän havaitsemista radiologisesti.

## **Laskimotromboembolia**

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboembolian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Laskimotromboembolian riski on suurentunut potilailla, joilla tiedetään olevan trombofiliis iä tiloja, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näillä potilailla (ks. kohta 4.3).
- Laskimotromboembolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat mm. aiempi laskimotromboembolia itsellä tai sukuanamneesissa, estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkääikäinen liikkumattomuus, vaikea lihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, syöpää ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemboliaan ei olla yksimielisiä.
- Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteet on pohdittu huolellisesti (vain osa trombofiliisistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).
- Jos potilaalla todetaan trombofiliinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai

jos häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useiden puutosten yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

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

### **Sepelvaltimotauti**

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

### **Pelkkä estrogeeni**

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

### **Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito**

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

### **Aivohalvaus**

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

### **Munasarjasyöpä**

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinainen kuin rintasyöpä.

Lajan meta-analyysin epidemiologinen näytö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

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

### **Muut tilat**

Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön, ja tämän vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti. Vaikeaa (loppuvaliheen)

munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata tarkasti, sillä on oletettavaa, että Estrogel-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus elimistössä suurenee.

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

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), mistä johtuen kilpirauhashormonin kokonaismäärä suurenee, kun sitä mitataan proteiiniin sitoutuvana jodina (PBI), T<sub>4</sub>- (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määritys) tai T<sub>3</sub>- (radioimmunologinen määritys) pitoisuksina. Resiini T<sub>3</sub>:n otto vähenee, mikä heijastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T<sub>3</sub>- ja T<sub>4</sub>-pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien, eli kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa suurentua, mistä johtuen kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrä suurenee. Vapaat tai biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniini-substraatti, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini, seruloplasmiini).

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

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

### **Estradiolin mahdollinen siirtyminen lapsiin**

Estradioligeeliä voi siirtyä tahattomasti lapsiin ihoalueelta, jolle valmistetta on levitetty. Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nuppuastetta ja rintojen suurentumista ja prepubertaalisilla pojilla ennenaikaista puberteettia, gynekomastiaa ja rintojen suurentumista tahattoman sekundaarisen estradioligeelialistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa tila korjautui, kun estradiolialistus loppui.

#### **Potilaita on neuvottava seuraavasti:**

- Muiden, etenkään lasten, ei saa antaa olla kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen. Alue on peitettävä tarvittaessa vaatteilla. Jos lapsi on ollut kosketuksissa altistuneeseen ihoalueeseen, lapsen iho on pestävä vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.
- Jos lapsi on saattanut altistua tahattomasti estradioligeelille ja hänellä havaitaan oireita tai löydöksiä (rintojen kehitystä tai muita sukupuoliseen kehitykseen liittyviä muutoksia), on otettava yhteys lääkäriin.

### **ALAT-arvojen kohoaaminen**

Kun potilaat saivat kliinisissä tutkimuksissa hepatiitti C -virusinfektioiden hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman, ALAT-arvojen kohoaaminen yli 5-kertaisiksi viitealueen ylärajaan (ULN) verrattuna oli merkitsevästi yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita.

ALAT-arvojen kohoaamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneilla naispotilailla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeenejä kuin etinyyliestradiolia (esimerkiksi estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvot kohosivat saman verran kuin naisilla, jotka eivät käytäneet mitään estrogeenia. Näitä muita estrogeenejä käytäneiden naisten rajallisen määrän vuoksi on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti

ombitasviihin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviihin kanssa tai ilman tai glekapreviirin ja pibrentasviihin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

### **Estrogel sisältää etanolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 g alkoholia (etanolia) per 2,5 g:n annos geeliä, joka vastaa 400 mg/g (40 % w/w). Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla. Tämä lääkevalmiste on helposti syttyvä, kunnes se on kuivunut. Valmistetta levitettäessä ja levityksen jälkeen on välttää avotulta, kunnes geeli on kuivunut.

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

Estrogeenien metabolismia saattaa nopeutua, kun samanaikaisesti käytetään lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymiä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymiä. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiihi, efavirensi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri ovat tunnettuja voimakkaita entsyymi-inhibiittoreita, niillä päinvastoin on indusoivaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuusmaa (*Hypericum perforatum*) sisältää luontaislääkkeet voivat nopeuttaa estrogeenien metabolismia.

Kun lääke annostellaan ihmisen läpi, vältetään maksan ensikierron toiminta ja näin ollen entsyymi-induktorien vaikuttus ihmisen läpi annosteltavien estrogeenien metabolismiaan voi olla vähäisempi. Estrogeenien ja progestiinien lisääntynyt metabolismi voi johtaa heikentyneeseen tehoon ja muutoksiin vuodoissa.

### **Estrogeenilla toteutettavan hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin**

Kun estrogeeneja sisältäviä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, on todettu plasman lamotrigiinipitoisuuden merkitsevä pienemistä lamotrigiinin glukuronidaation induktion vuoksi. Tämä voi heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, sama yhteisvaikutus on odotettavissa ja saattaa heikentää kohtausten hallintaa naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita.

### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

Kliinissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C-virusinfektioiden hoitoon tarkoitettua ombitasviihin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviihin kanssa tai ilman, ALAT-arvojen kohoaminen yli 5-kertaisiksi viitealueen ylärajaan (ULN) verrattuna oli merkitsevästi yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeenejä kuin etinyyliestradiolia (esimerkiksi estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvot kohosivat saman verran kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet mitään estrogeenia. Näitä muita estrogeenejä käyttäneiden naisten rajallisen määrään vuoksi on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti ombitasviihin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviihin kanssa tai ilman tai glekapreviirin ja pibrentasviihin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Heilimällisyys, raskaus ja imetyks**

### **Raskaus**

Estrogel-geeli ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Estrogel-hormonikorvaushoidon aikana, on hoito lopetettava välittömästi.

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

## **Imetyks**

Estrogel-geeli ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

## **Hedelmällisyys**

Ei merkityksellinen

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia Estrogel-geelin vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vaativat harvoin hoidon lopettamista. Mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Alla olevassa taulukossa kerrotaan hormonikorvaushoitoa (HRT) käytäneillä henkilöillä raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmälukuksen mukaisesti hyvin yleisiksi ( $\geq 1/10$ ), yleisiksi ( $\geq 1/100$  to  $\leq 1/10$ ), melko harvinaisiksi ( $\geq 1/1,000$  to  $\leq 1/100$ ) tai hyvin harvinaisiksi ( $\geq 1/10,000$  to  $\leq 1/1,000$ ).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinaiset (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Hyvin harvinaiset (<math>&lt; 10\ 000</math>)</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Glukoosi-intoleranssi	
<b>Psykkiset häiriöt</b>		Masennus, mielialan vaihtelut	Libidon muutokset	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Kiertohuimaus, migreeni	Epilepsian paheneminen	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, vatsakipu	Ilmavaivat, oksentelu		
<b>Silmät</b>				Huono piilolinssien sierto
<b>Verisuonisto</b>		Laskimo-tromboembolinen sairaus	Verenpaine-tauti	
<b>Maksajappi</b>			Poikkeavat maksan toimintakoe-tulokset, kolestaasi ja keltaisuus	
<b>Iho ja iholalainen kudos</b>		Kutina	Ihon värimuutokset, akne	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Luustokipu	

Elinjärjestelmä	Yleiset ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Hyvin harvinaiset ( $< 10\ 000$ )
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen turvotus/kipu, rintojen suureneminen, dysmenorrea, menorrhagia, metrorragia, valkovuoto, kohdun limakalvon liikakasvu	Hyväntilaatunen rinnan neoplasma, kohdun myoomien suureneminen, kohdun myoomat, emätintulehdus / emättimen hiivatulehdus		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Painon muutokset (nousu tai lasku), nesteen kertyminen, johon liittyy perifeerinen turvotus	Astenia	Anafylaktinen reaktio (naisilla, joilla on anamneesissa allerginen reaktio)	

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

### Rintasyöpäriski

- Naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa yli 5 vuotta, on raportoitu jopa 2-kertaisesti suurempi rintasyövän riski.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

### **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi**

**Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )**

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>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistähteyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).  
Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistäheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätaapusten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

**Rintasyövän arvioitu lisäris ki 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>Estrogeeni-progestiiniyhdis telmähöito</b>			
50	26,6	1,8	20,8

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

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

**Yhdysvalloissa tehdyt WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäris ki 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1 000 lumeläkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapauksia 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE)**</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Estrogeeni (CEE) + medroksiprogesteroniasetaatti§</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ole kohtua; ei havaittu rintasyöpäriskin lisääntymistä  
\*\* CEE = konjugoitu hevosestrogeeni  
§ Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet HRT:ta ennen tutkimusta, riski ei ollut suurempi ensimmäisen 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden hoidon jälkeen riski oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.

**Kohdun limakalvon syövän riski**

Postmenopausaiset naiset, joilla on kohtu tallella

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

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

## Munasarjas yövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

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

## Laskimotromboembolian riski

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

### **WHI-tutkimukset – laskimotromboembolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1 000 HRT:n käyttäjää kohden
<b>Suun kautta otettu, pelkkä estrogeeni*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Suun kautta otettu, estrogeeni ja progestiini</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Tutkimus naisilla, joilta on kohtu poistettu

## Sepelvaltimotaudin riski

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

## Iskeemisen aivohalvauksen riski

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

Suhteellinen riski ei ole riippuvainen potilaan iästä tai hoidon kestosta, mutta koska riski lähtötilanteessa on vahvasti ikäisodonnainen, aivohalvauksen kokonariski hormonikorvaushoitaa käytävillä naisilla suurenee iän myötä, ks. kohta 4.4.

### **WHI-tutkimukset yhdis tettynä – Iskeemisen aivohalvauksen lisäriski\* viiden vuoden käytön aikana**

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1 000 HRT:n käyttäjää kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Muita estrogeeni-/progestiinhoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihanalainen kudos: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma, kyyhmyruusu, verisuonisyntinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65 vuoden iässä (ks. kohta 4.4)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

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

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

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeutinen ryhmä: estrogeenit, luonnolliset ja puolisyntheettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine, synteettinen 17  $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeениen estradiolin kanssa. Se korvaa vähentynytta estrogeenituotantoa menopausaalilla naisilla ja lievittää menopausaalisia oireita. Estrogeenit ehkäisevät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luiden haustumista.

#### Tie to ja klinisistä tutkimuksista

##### Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievityminen

Vaihdevuosioireet vähennivät ensimmäisinä hoitoviiKKOINA.

##### Osteoporoosin ehkäisy

Menopaussista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntynyttä luun hajoamista ja luumassa pienemistä. Estrogeenin vaiketus luuntihetyteen on annosiippuvasta. Suojaava vaiketus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee yhtä nopeasti kuin hormonikorvaushoitaa käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimus ja meta-analyysitutkimukset osoittavat, että terveellä naisella hormonikorvaushoito (sekä pelkkä estrogeeni- että yhdistelmähoito) vähentää lonkka- ja lannerankamurtumia ja muita

osteoporottisia murtumia. Hormonikorvaushoito voi myös estää luunmurtumia naisilla, joilla on alhainen luuntiheys tai osteoporoosi, joskin näyttö tästä on vielä vähäistä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

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

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

## **5.3 Prekliinis et tiedot turvallis uudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

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

Alumiiniputki 80 g + tasainen valkoinen muovinen CE-merkitty annostelulasta, jossa on merkinnät 2,5 g:n tai 1,25 g:n annoksen ottamista varten. Toimitetaan ulkopakkauksessa.

Annospumppu 80 g

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

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

Jokaisen käyttökerran jälkeen lasta tulisi pestä kylmällä vedellä.

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Besins Healthcare Ireland Limited  
Plaza 4, Level 4, Custom House Plaza  
Harbourmaster Place,  
International Financial Services Centre,  
Dublin 1  
D01 A9N3  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11103

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. lokakuuta 1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.10.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Estrogel 0,6 mg/g gel

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

1 g gel innehåller 0,6 mg estradiol (som hemihydrat).

Hjälpmé med känd effekt: en gram gel innehåller 0,4 g etanol.

För fullständig förteckning över hjälpménen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Gel

Genomskinlig, färglös eller nästan färglös gel med alkoholduft

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Behandling av symptom på östrogenbrist, t.ex. värmevallningar, sömnstörningar, psykiska symptom och urogenital atrofi, orsakade av naturlig menopaus eller kirurgiskt ingrepp. Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för frakturer och som inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

#### **4.2 Dosering och administreringssätt**

##### Dosering

Vid behandlingsstart och fortsatt behandling av postmenopausala symptom ska längsta effektiva dos under kortast möjliga period användas (se avsnitt 4.4).

För kvinnor som inte tidigare fått hormonersättningsterapi (HRT) ska behandling inledas med en dos på  $\frac{1}{2}$ –1 spatel eller 1–2 pumptyckningar vid användning av pumpflaskan, beroende på kvinnans symptom och i enlighet med läkarens bedömning.

Vid övergång från en annan HRT till Estrogel ska behandling startas efter den föregående gestagenperioden. Hos kvinnor utan livmoder ska behandling med Estrogel påbörjas dagen efter den föregående behandlingen avslutats.

Doseringen ska anpassas individuellt efter behandlingssvar. Ett tillräckligt svar nås i allmänhet vid doser på 1,5 mg estradiol en gång dagligen men dosen kan ökas upp till 3 mg vid behov.

Vid användning av tuben och spateln motsvarar gel i hela måttfårans längd en dos på 1,5 mg estradiol. Vid användning av pumpflaskan motsvarar ett pumptyck en dos på 0,75 mg estradiol.

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ska tillägg av en gestagenbehandling till behandlingen under minst 12–14 dagar per månad/28-dagars cykel övervägas för att minska risken för endometriehyperplasi och -karcinom. En bortfallsblödning inträffar vanligtvis efter avslutad gestagenbehandling. Se även avsnitt 4.4.

Tillägg av gestagen rekommenderas till kvinnor utan livmoder endast om de tidigare diagnostiseras med endometrios.

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Estrogel i pediatrisk population.

### Administreringssätt

Estrogel appliceras på största möjliga hudområde, t.ex. på axlarna, armarna, låren eller magen. Gelen får INTE appliceras på eller nära brösten eller i genitalområdet. Gelen får inte appliceras på irriterad eller skadad hud. Svälj inte gelen.

Gelen måste få torka i cirka 3 minuter innan påklädning. Preparatet ger inte fläckar på kläderna.

Glömd dos behöver inte kompenseras. Vid glömd dos kan sannolikheten för genombrotts- och stänkblödningar ökas.

Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där estradiol gel har applicerats (se avsnitt 4.4).

Passiv överföring av estradiol efter hudkontakt kan leda till sekundär exponering för estradiol.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmiddel som anges i avsnitt 6.1.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnositerad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofilistörningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se även avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt, stroke)
- Akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala
- **Porfyri.**

## **4.4 Varningar och försiktighet**

För behandling av postmenopausala symptom, ska HRT endast initieras för symptom som har en negativ inverkan på livskvaliteten. I samtliga fall ska en noggrann bedömning av risker och nytta göras minst en gång om året och behandling med HRT ska endast fortsätta så länge nyttan uppväger risken.

Bevis gällande de risker som är associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsade. På grund av den låga nivån av absolut risk hos yngre kvinnor kan dock nytta-riskförhållandet vara mer fördelaktig för dessa kvinnor än för äldre kvinnor.

### Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT påbörjas eller återupptas ska en fullständig personlig och familjär anamnes tas upp. Medicinsk undersökning (som inkluderar en gynekologisk undersökning och en undersökning av brösten) ska göras med hänsyn tagen till denna och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens bör anpassas till den enskilda kvinnans kliniska behov. Kvinnan ska uppmanas att rapportera de

förändringar som hon upptäckt i brösten omedelbart till sin läkare eller sjuksköterska (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, inklusive lämplig avbildningsteknik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening, som anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

### **Tillsstånd 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 noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estrogel, i synnerhet:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. bröstcancer hos modern eller systrarna
- hypertoni
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan blodkärlsförändringar
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros
- hereditärt och förvärvat angioödem.

### **Skäl till omedelbar utsättning av behandling**

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks och i följande situationer:

- gulrot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

### **Endometriehyperplasi och carcinom**

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och karcinom när enbart östrogen administreras under en längre tid. Risken för endometriecancer har rapporterats vara 2–12-faldig hos kvinnor som enbart använder östrogen jämfört med kvinnor som inte använder östrogen. Ökning av risken är beroende av behandlingstidens längd och östrogendosen (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förblif förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cyklistiskt under minst 12 dagar per behandlingscykel hos kvinnor med kvarvarande livmoder minskar risken avsevärt.

Den endometriella säkerheten från tillägg av gestagen har inte studerats vid en daglig dos på 100 µg estradiol.

För > 0,625 mg/dag perorala konjugerade östrogener, 2 mg/dag peroralt estradiol eller > 50 µg/dag plåster har den endometriella säkerheten från tillägg av gestagen inte studerats.

Genombrotts- och stänkblödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrotts- eller stänkblödning uppträder en viss tid efter inledd behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas t.ex. med endometriobiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Stimulering med enbart östrogen kan leda till premaligna eller maligna förändringar av kvarvarande endometrioshärdar. Därför ska tillägg av gestagen till en östrogenersättningsbehandling övervägas hos

kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometrios om det är känt att de har kvarvarande endometioshärdar.

## **Bröstcancer**

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

### Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

### Behandling med enbart östrogen

WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som använde HRT med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, särskilt kombinationsbehandling med östrogen-gestagen, ökar densiteten på mammografibilder, vilket kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

## **Venös tromboembolisk sjukdom**

- HRT är associerad med en 1,3–3 -faldig risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofila tillstånd löper en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt kända riskfaktorer för VTE är bl.a. egen anamnes eller familjeanamnes på VTE, användning av östrogener, hög ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), graviditet/postpartum-perioden, cancer och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläktning med anamnes på trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann genomgång av dess begränsningar (endast en del av trombofilistörningar identifieras av en utredning).
- Om en trombofilistörning associerad med trombosbenägenhet i släkten identifieras eller om störningen är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av flera brister) så är HRT kontraindicerat.
- Kvinnor som får långvarig behandling med antikoagulantia kräver noggrann bedömning av nytta/risk-förhållandet för användning med HRT.
- Som hos alla postoperativa patienter ska det övervägas om förebyggande åtgärder ska tas för att förhindra VTE efter ett kirurgiskt ingrepp. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en

elektiv operation ska man överväga att avbryta HRT 4-6 veckor innan operationen. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliseras.

- Om VTE utvecklas efter påbörjad behandling ska behandling med Estrogel sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstmärta, dyspné).

### **Kranskärlssjukdom (CAD)**

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

#### Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat någon ökad risk för kranskärlssjukdom hos hysterekomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

#### Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den relativa risken för kranskärlssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärlssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärlssjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus. Antalet fall ökar med stigande ålder.

### **Ischemisk stroke**

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

### **Ovarialcancer**

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än brötcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### **Andra tillstånd**

Östrogener kan ge vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion observeras noga. Patienter med svår (terminal) njursvikt ska följas upp noga då det kan förväntas att koncentrationen av den aktiva substansen i Estrogel ökar i kroppen.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas upp noggrant under östrogensubstitution eller hormonersättningsterapi eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma som kan leda till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden av tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökad totalmängd av tyreoideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T<sub>4</sub>-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunologisk analys) och T<sub>3</sub>-nivåer (mätt med radioimmunologisk analys). T<sub>3</sub>-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T<sub>4</sub> och fritt T<sub>3</sub> är

opåverkade. Även andra bindarproteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), kan öka i serum vilket avspeglas i ökade nivåer av kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras inte. Koncentrationerna av andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Kloasma kan förekomma sporadiskt, särskilt hos kvinnor som har haft kloasma under graviditeten. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera exponeringen för solljus och ultraviolett strålning under behandling med HRT.

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 HRT eller HRT med enbart östrogen efter 65 års ålder.

#### **Potentiell överföring av estradiol till barn**

Estradiol gel kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har applicerats.

Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol gel. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

#### Patienterna ska instrueras att:

- inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.
- söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiol gel uppvisar tecken och symptom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).

#### Förhöjningar av ALAT

Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med och utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar större än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar också hos kvinnor som behandlades med glecaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom östradiol, uppvisade en ALAT-förhöjning liknande den hos de kvinnor som inte fick några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener är försiktighet dock motiverad vid samtidig administrering av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir liksom även kombinationen glecaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

#### **Estrogel inne håller etanol**

Detta läkemedel innehåller 1 g alkohol (etanol) per 2,5 g dos gel motsvarande 400 mg/g (40 % w/w). Det kan orsaka en bränande känsla på skadad hud. Denna produkt är brandfarlig tills den är torr. Öppen eld ska undvikas under och efter applicering av produkten, tills gelen har torkat.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolismen av östrogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzymer som metaboliseras läkemedel, speciellt cytochrome P450-enzymen. Sådana läkemedel är till exempel antikonvulsiva medel (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka enzyminhibitörer, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Traditionella växtbaserade läkemedel

innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan skynda på metabolismen av östrogener. Vid transdermal administrering undviks första passage-metabolism i levern och därfor kan metabolismen av transdermalt applicerade östrogener påverkas mindre av enzyminducerare. En ökad metabolism av östrogener och gestagener kan leda till minskad effekt och ändrat blödningsmönster.

#### Effekten av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har vid samtidig administrering visats minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin signifikant på grund av induktion av lamotrigin-glukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsterapi och lamotrigin inte har studerats är det sannolikt att en liknande interaktion förekommer. Detta kan resultera i en minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

#### Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska prövningar med HCV-läkemedelskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med och utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar större än 5 gånger ULN signifikant vanligare hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom östradiol, upptäcktes en ALAT-förhöjning liknande den hos de kvinnor som inte fick några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener är försiktighet dock motiverad vid samtidig administrering av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir liksom även kombinationen glecaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Estrogel är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under HRT med Estrogel ska behandlingen omedelbart utsättas.

Resultaten av de flesta hittills utförda epidemiologiska studier som är relevanta avseende oavsiktlig exponering av foster för östrogener tyder inte på några teratogena eller fetotoxiska effekter.

### **Amning**

Estrogel är inte indicerat under amning.

### **Fertilitet**

Ej relevant.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier om Estrogels effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

## **4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen.

Biverkningarna är i allmänhet milda och kräver sällan att behandlingen sätts ut. Biverkningar, om sådana förekommer, inträffar vanligtvis under de första behandlingsmånaderna.

Biverkningar som observerats hos HRT-produkter som används vid menopaus, redovisas i tabellen nedan:

Biverkningarna kategoriseras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ).

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10\,000</math>, <math>&lt; 1/1\,000</math>)</b>	<b>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\,000</math>)</b>
<b>Metabolism och nutrition</b>			Glukosintolerans	
<b>Psykiatriska tillstånd</b>		Depression, humörsvängningar	Förändringar i libido	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Vertigo, migrän	Förvärrad epilepsi	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, buksmärta	Flatulens, kräkningar		
<b>Ögon</b>				Intolerans mot kontaktlinser
<b>Blodkärl</b>		Venös tromboembolisk sjukdom	Hypertoni	
<b>Lever och gallvägar</b>			Avvikande resultat i leverfunktionstest, kolestas och guldot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda	Missfärgning av hud, akne	
<b>Muskuloskeletalsystemet och bindväv</b>			Skelettsmärta	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Svullnad/smärta i brösten, bröstförstoring, dysmenorré, menorrhagi, metrorragi, leukorré, endometriehyperplasi	Benign brösttumör, förstorade livmodermyom, leiomyom, vaginit/candidavaginit		
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringssättet</b>	Viktförändringar (ökning eller minskning), vätskeretention med perifert ödem	Asteni	Anafylaktisk reaktion (hos kvinnor med allergisk reaktion i anamnesen)	

Den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

### Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som tagit kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risknivån är beroende av användningstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut riskbaserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

### **Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier**

## Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incide ns per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-års period (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tagen från incidenstat i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
Obs! Eftersom bakgrundsincidenten för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

## Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Ålder vid HRT-start (år)	Incide ns per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 10-års period (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
<b>HRT med enbart östrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombination östrogen-gestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Taget från incidenstat i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).  
Obs! Eftersom bakgrundsincidenten för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

## WHI studierna (USA) - extra risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incide ns per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Riskkvot (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under 5 år (95 % KI)
<b>Enbart östrogen (CEE)**</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Östrogen (CEE) + medroxyprogesteronacetat§</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* WHI-studien på kvinnor utan livmoder som inte visade en ökad risk för bröstcancer.  
\*\* CEE = konjugerat ekvivalent östrogen  
§ När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos kvinnor som inte använt HRT.

## Risk för endometriecancer

### Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT. För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av HRT med enbart östrogen eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierade riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till behandlingen med enbart östrogen i minst 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien ”Million Women Study” visade fem års användning av kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (RR på 1,0 [0,8–1,2]).

## Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen 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 HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar 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 2 000 kvinnor diagnosticeras ovarialcancer under en 5-årsperiod.

## Risk för venös tromboembolism

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

### **WHI-studierna - extra risk för venös tromboembolism över 5 års användning**

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Riskkvot (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
<b>Enbart östrogen peroralt*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Kombinerat östrogen-gestagen peroralt</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Studie på kvinnor utan livmoder

## Risk för kranskärlssjukdom

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

## Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller 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-studierna kombinerade - extra risk för ischemisk stroke\* över 5 års användning**

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Riskkvot (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\*: Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagen-behandling:

- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- Trolig 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Överdosering

Toxicitetsstudier indikerar inte risk för akuta biverkningar i fall av oavsiktlig administrering av en mångfaldig dygnsdos.

Överdosering är osannolikt med denna administrering. Illamående, kräkningar och bortfallsblödning kan förekomma hos några kvinnor. Det finns ingen specifik antidot och behandling ska vara symptomatisk.

Ömhet i brösten, mellanblödningar, illamående, viktökning, ödem och irritation kan vara symtom vid överdosering av östrogen.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen, syntetiskt  $17\beta$  östradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos menopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom. Östrogener förebygger att benmassan minskar efter menopaus eller ovariektomi.

#### Information om kliniska studier

##### Lindring av symtom på östrogenbrist

Menopausala symtom lindrades under de första behandlingsveckorna.

##### Förebyggande av osteoporos

Menopausinducerad östrogenbrist förorsakar en ökad bennedbrytning och minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineraldensiteten är dosberoende. Skyddet verkar vara effektivt så länge behandlingen fortsätter. Efter utsättning av HRT, förloras benmassan i en liknande takt som för kvinnor som inte använder HRT.

WHI-studien och meta-analysstudierna visar att användning av HRT (både med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen) hos friska kvinnor minskar förekomsten av höft- och ländryggsfrakturer och andra osteoporotiska frakturer. HRT kan även förebygga benfrakturer hos kvinnor med låg bendensitet eller fastställd osteoporos, men bevisen för det är ännu begränsade.

#### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för estradiol i Estrogel är ca. 10 %. Det absorberade estradiolet binder sig till subkutan fettvävnad och frisläpps till blodcirkulationen långsamt under flera timmar.

Farmakokinetisk steady-state uppnås inom 3-5 dagar och den genomsnittliga serumkoncentrationen av estradiol vid en dygnsdos på 1,5 mg är mellan 0,22 och 0,29 nmol/l hos postmenopausala kvinnor.

Estradiol metaboliseras i levern till mindre aktiva östrogener (estrone och estriol) som huvudsakligen

utsöndras i urinen som sulfat- och glukuronidkonjugat.

Transdermalt applicerat estradiol tas upp direkt till blodomloppet och därmed undviks första passage-metabolism i levern. Av denna anledning motsvarar estradiol-estroniförhållandet det som kvinnor i fertil ålder har.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier på råtta, marsvin och kanin visade att transdermalt applicerade östrogener vanligtvis tolereras väl. I en 28 dagars studie på kanin förorsakade Estrogel inte några märkbara hudförändringar och var inte allergen hos marsvin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpmänne n**

Karbomer, trolamin, etanol (96 %), renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga kända.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpacknings typ och inne håll**

Aluminiumtub 80 g + en flat vit CE-märkt plastspatel försedd med märkningar för att erhålla dos om 2,5 g eller 1,25 g. Tillhandahålls i ytterförpackningen.

Doseringspump 80 g

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Första dosen från en doseringspump kan vara mindre än vanligt och ska därmed inte användas.

Spateln ska tvättas med kallt vatten efter varje användning.

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Besins Healthcare Ireland Limited,  
Plaza 4, Level 4, Custom House Plaza  
Harbourmaster Place,  
International Financial Services Centre,  
Dublin 1  
D01 A9N3

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11103

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 04.10.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.10.2024