

## Valmisteyhteenveto

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estrokad 0,03 mg emätinpuikko

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinpuikko sisältää 0,03 mg estriolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi emätinpuikko sisältää enintään 0,008 mg butyylihydroksiitolueenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko

Valkoinen, homogeeninen emätinpuikko.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteeseen liittyvien emätinoireiden paikallishoito postmenopausaalisilla naisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Kolmen ensimmäisen hoitoviikon aikana käytetään yksi emätinpuikko päivittäin. Sen jälkeen suositellaan ylläpitoannoksena yhtä emätinpuikkoa kahdesti viikossa.

Postmenopausaalisten oireiden hoito aloitetaan ja sitä jatketaan käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Hoitoon ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia, jos emättimeen annosteltavista estrogeenivalmisteista aiheutuva systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni (ks. kohta 4.4).

##### Antotapa

Emätinpuikko työnnetään syväälle emättimeen mieluiten illalla ennen nukkumaanmenoa.

##### Unohtunut annos

- Päivittäinen käyttö kolmen ensimmäisen hoitoviikon aikana:  
Jos annoksen unohtuminen huomataan vasta seuraavana päivänä, unohtanut annos jätetään väliin. Tällöin jatketaan säännöllistä annosteluohjelmaa.
- Annostuksen ollessa kaksi emätinpuikkoa viikossa:  
Jos lääkevalmiste unohtetaan ottaa määrättyinä päivinä ylläpitohoidon aikana, unohtunut annos on otettava heti, kun unohtus huomataan.

### 4.3 Vasta-aiheet

- todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily
- todetut estrogeenista riippuvat pahanlaatuiset kasvaimet tai niiden epäily (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- diagnosoimaton sukuelinverenvuoto
- hoitamaton endometriumhyperplasia
- nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia)
- tunnettu trombofiilinen sairaus (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu tai sydäninfarkti)
- akuutti tai aiempi maksasairaus, mikäli maksan toiminta ei toimintakokeiden perusteella ole palannut normaaliksi
- porfyria
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Kaikissa tapauksissa hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ainakin vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit.

Varhaisen menopaussin hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vähän näyttöä. Absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, joten hyöty-riskitasapaino voi olla nuoremmilla naisilla suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Estrokadia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemiseen hoitoon käytettävien estrogeenivalmisteiden kanssa, sillä yhdistelmähoidolla saavutettavien estrogeenipitoisuuksien turvallisuudesta ja niihin liittyvistä riskeistä ei ole tehty tutkimuksia.

#### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on otettava kattava henkilökohtainen anamneesi ja sukuanamneesi. Potilas on tutkittava (mukaan lukien sisätutkimus ja rintojen tutkiminen) näiden tietojen sekä vasta-aiheiden ja valmisteiden käyttöä koskevien varoitusten mukaisesti. Säännöllisiä terveystarkastuksia suositellaan hoidon aikana, ja näiden tarkastusten luonne ja aikataulu on mukautettava naiselle yksilöllisesti. Naisille on neuvottava, millaisista seikoista ja millaisista muutoksista rinnoissa on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. jäljempänä Rintasyöpä). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset, esim. mammografia, on tehtävä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti ja kunkin yksilön kliinisiin tarpeisiin sovittaen.

Emätintulehdukset on hoidettava asianmukaisesti ennen Estrokad-hoidon aloittamista.

#### Eriyistä huomiota vaativat tilat

Jos potilaalla havaitaan tai on havaittu jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, potilasta on seurattava tarkasti. On huomioitava, että erityisesti seuraavat tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Estrokad-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeenista riippuvaisen syövän riskitekijät, esim. ensimmäisen asteen sukulaisen rintasyöpä
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon mahdollisesti liittyy verisuonikomplikaatioita
- sappikivitauti

- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

#### Syyt hoidon välittömälle lopettamiselle

Hoito on lopetettava, jos hoidolle todetaan vasta-aiheita, ja seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan huonontuminen
- merkittävä verenpaineen kohoaminen
- migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- raskaus.

#### Endometriumhyperplasia ja -karsinooma

Emättimen kautta otettavan estriolin käyttöön ei katsota liittyvän lisääntyntä endometriumin hyperplasian tai kohtusyövän riskiä.

Endometriumhyperplasian ja -karsinooman riski on tavanomaista suurempi naisilla, joilla on kohtu tallella, kun estrogeeneja käytetään yksinään systeemisesti pitkiä ajanjaksoja.

Hoitoon ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia, jos emättimeen annosteltavista estrogeenivalmisteista aiheutuva systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni.

Pitkäaikaisesti (yli vuoden ajan) tai toistuvasti emättimeen paikallisesti annosteltavan estrogeenin turvallisuutta kohdun limakalvon suhteen ei tiedetä. Jos hoito on toistuvaa, sitä pitää tämän vuoksi arvioida vähintään vuosittain.

Stimulaatio pelkällä estrogeenilla saattaa johtaa syövän esiasteeseen tai pahanlaatuisen muutokseen endometriosisin jäännöspesäkkeessä. Tämän valmisteen käytössä naisille, joiden kohtu on poistettu endometriosisin vuoksi, on siksi oltava varovainen etenkin, jos heillä tiedetään olevan jäännösendometriosisia.

Jos missään vaiheessa hoidon aikana ilmenee verenvuotoa tai tiputteluvuotoa, syy on selvítettävä. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

***Systemiseen hormonikorvaushoitoon on liittynyt seuraavia riskejä. Riskit ovat kuitenkin vähäisempiä sellaisten emättimeen annosteltavien estrogeenivalmisteiden osalta, joiden aiheuttama systeeminen estrogeenialtistus on hyvin pieni. Riskit on kuitenkin otettava huomioon, jos valmistetta käytetään pitkään tai toistuvasti.***

#### Rintasyöpä

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

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajasta meta-analyysistä saatu epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkkää estrogeenia sisältävää **systemistä** hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten riski on hieman muita suurempi. Riski ilmenee 5 vuoden kuluessa käytön aloittamisesta ja pienenee ajan myötä käytön lopettamisen jälkeen.

### Laskimotromboembolia

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemبولian eli syvän laskimotukoksen ja keuhkoemبولian kehittymisen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla tiedetään olevan trombofiilinen tila, myös laskimotromboemبولian riski on suurentunut, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on siksi vasta-aiheista tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemبولian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen liikuntarajoite, liikalihavuus (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikille potilaille, joille on tehty leikkaus, laskimotromboemبولialta leikkauksen jälkeen suojaavia toimenpiteitä on harkittava. Jos potilaalla on elektiivisen leikkauksen jälkeen pitkään liikuntarajoite, hormonikorvaushoito suositellaan keskeyttämään tilapäisesti 4–6 viikkoa aiemmin. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen.

Jos naisella itsellään ei ole ollut laskimotromboemبولiaa, mutta ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut tromboosi nuorella iällä, potilaalle voidaan tarjota seulontaa, kun hänelle on kerrottu kattavasti sen rajoituksista (seulonnassa tunnistetaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä).

Jos havaitaan suvussa esiintyvä, tromboosille altistava trombofiilinen häiriö tai jos häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai useita häiriöitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

Jos naisella on pitkäaikainen antikoagulanttihoito, hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Jos hoidon aloittamisen jälkeen kehittyy laskimotromboemبولia, lääkkeen käyttö on lopetettava. Potilasta pitää kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos hän havaitsee mahdollisen tromboemبولian oireita (esim. jalan kivuliasta turpoamista, äkillistä kipua rintakehässä, hengenahdistusta).

### Sepelvaltimotauti

#### *Pelkkä estrogeeni*

Pelkkää estrogeenia sisältävää **systemistä** hoitoa saavilla naisilla, joiden kohtu oli poistettu, ei todettu satunnaistettujen vertailutietojen perusteella suurentunutta sepelvaltimotaudin riskiä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Pelkkää estrogeenia sisältävään **systemiseen** estrogeenihoitoon liittyy enimmillään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin voimakkaasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja tämän vuoksi sydämen ja munuaisten toimintahäiriöstä kärsivien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti.

Jos naisella on ennestään hypertriglyseridemia, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti estrogeenikorvaus- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä on raportoitu harvoja tapauksia, joissa suurentuneet plasman triglyseridipitoisuudet ovat johtaneet haimatulehdukseen estrogeenihoidon yhteydessä.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), minkä vuoksi verenkierrossa olevan kilpirauhashormonin kokonaismäärä lisääntyy, kun sitä mitataan proteiiniin sitoutuvana jodina, T4-

(pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T3- (radioimmunologinen määrittely) pitoisuuksina. T3-resiinin soluunotto vähenee, mikä kuvastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaan T4:n ja T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien eli kortikosteroideja sitovan globuliinin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin määrä seerumissa saattaa suurentua, minkä vuoksi verenkierrossa olevien kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrä suurenee vastaavasti. Vapaan tai biologisesti aktiivisen hormonin pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Mahdollisen dementiaan lisääntyneestä riskistä on jonkin verran näyttöä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan hoidon yhdistelmävalmisteella tai pelkkää estrogeeniä sisältävällä hormonikorvaushoitovalmisteella yli 65-vuotiaina.

#### Huomaa:

Estrokaad ei sovellu ehkäisyyn.

Apuaine butyylihydroksitolueeni saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.

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

Koska Estrokaad-annostellaan emättimeen ja systeeminen imeytyminen on minimaalista, kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Yhteisvaikutukset emättimeen paikallisesti annosteltavien muiden valmisteiden kanssa pitää kuitenkin ottaa huomioon.

Jos Estrokaadia käytetään yhtä aikaa lateksista valmistetun kondomin kanssa, kondomin vetolujuus saattaa heikentyä, jolloin sen ehkäisyvarmuus heikkenee.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Estrokaad-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Estrokaad-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät viittaa teratogeenisiin tai fetotoksisiin vaikutuksiin. Sikiöaltistuksesta ei kuitenkaan ole saatavissa kliinistä tietoa emättimen kautta annetun estriolin kohdalla. Koska ihmisen raskauteen liittyy korkeita estriolipitoisuuksia, sikiön altistumista estriolille vain vähän lääkeainetta sisältävien emätinpuikkojen käytön yhteydessä pidetään merkityksettömänä.

#### Imetys

Estrokaad-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Hyvin pienet emättimen kautta annettavat estrioliannokset eivät kuitenkaan todennäköisesti vaikuta imetykseen millään tavalla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Estrokaad-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Hoidon alussa, kun emättimen epiteelikerrokset ovat vielä atrofisia, paikallista ärsytystä voi esiintyä. Se ilmenee lämmön tai kivun tunteena ja/tai kutinana, mutta haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja lieviä.

Raportoidut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan.

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<u>Melko harvinainen</u> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Ruoansulatuselimistö		Epämukavuuden tunne anorektaalialueella
Munuaiset ja virtsatiet	Kipu virtsatessa	
Sukupuolielimet ja rinnat	Polttava tunne emättimessä ja ulkosynnyttimissä, kutina ja kipu	Emätinvuoto

#### Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

*Systeemiseen hormonikorvaushoitoon on liittynyt seuraavia riskejä, mutta riskit ovat vähäisempiä sellaisten emättimeen annosteltavien estrogeenivalmisteiden osalta, joiden aiheuttama systeeminen estrogeenialtistus on erittäin vähäistä.*

#### Munasarjasyöpä

**Systeemisen** hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt munasarjasyöpädiagnoosin hieman suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä munasarjasyövän riskin raportoitiin lisääntyneen naisilla, jotka parhaillaan käyttävät systeemistä hormonikorvaushoitoa, verrattuna naisiin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (suhteellinen riski 1,43; 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Iältään 50–54-vuotiaista naisista, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoa 5 vuoden ajan, todetaan noin 1 lisätapaus 2 000 käyttäjää kohden. Iältään 50–54-vuotiaista naisista, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, noin 2 naisella 2 000:sta todetaan munasarjasyöpä 5 vuoden ajanjakson aikana.

#### Laskimotromboemboolian riski

**Systeemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE) eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian kehittymisen suhteellinen riski. Tällaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). Seuraavassa esitetään WHI-tutkimusten tulokset:

#### **WHI-tutkimukset – laskimotromboemboolian riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana**

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana lumeryhmän 1000 naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa saanutta naista kohden
Pelkkä suun kautta otettava estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\* Tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

**Systeemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen suhteellisen riskin lisääntyminen enintään 1,5-kertaiseksi. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei lisääntynyt hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kestosta, mutta lähtötilanteen riski on vahvasti yhteydessä ikään, joten hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.4).

## Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemisen aivohalvauksen\*\* riskin lisäys 5 vuoden hoidon aikana

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

\*\* *Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eritelty toisistaan.*

Muita **systemisen** estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyyntyinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (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 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

Estriolin toksisuus on hyvin alhainen. Yliannostus on erittäin epätodennäköistä, kun Estrokad-emätinpuikot annostellaan emättimeen. Suuri nielty liika-annos voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja naisilla emätinverenvuotoa. Tunnettua vasta-ainetta ei ole. Tarpeen mukaan oireita hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit

ATC-koodi: G03CA04

Vaikuttava aine, puolisynteettinen estrioli, on kemiallisesti identtinen ihmisen oman estriolin kanssa. Emättimeen annosteltava estrioli lievittää postmenopausaalisilla naisilla estrogeenin puutteesta aiheutuvan emättimen atrofian oireita. Atrofisten solujen tilalle emättimeen syntyy pääasiassa välisoluja ja lisääntyvä määrä pintasoluja; tulehdukset paranevat ja emättimen *Lactobacillus*-flooran palautuminen helpottuu.

Estrokad-valmisteen teho lumelääkkeeseen verrattuna emättimen atrofian paikallishoidossa osoitettiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 438 postmenopausaalista naista. Pienen lääkeannoksen sisältävän Estrokad-emätinpuikot annostelu emättimeen paransi merkittävästi objektiivisia tehomuuttujia (emättimen maturaatioindeksi, emättimen pH) ja lievensi merkittävästi subjektiivisia oireita (Most Bothersome Symptoms / MBS) 12 hoitoviikon jälkeen (p-arvo < 0,001 kaikkien kolmen parametrin kohdalla).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui emättimen atrofiasta kärsiviä postmenopausaalisia naisia, tutkittiin estriolin aiheuttaman systeemisen altistuksen laajuutta käytettäessä Estrokad-valmistetta. Hoito annettiin emättimen kautta kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan. 0,03 mg:n kerta-annos estriolia nosti estriolin keskimääräisen plasman huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) arvoon 42,11 pg/ml tunti lääkkeenannon jälkeen. 12 tuntia estriolin annon jälkeen pitoisuus oli laskenut kaikkien potilaiden kohdalla arvoon alle 5 pg/ml (LLOQ). 21 hoitopäivän jälkeen huippupitoisuus oli 11,9 pg/ml kaksi tuntia lääkkeenannon jälkeen. Arvo vastaa postmenopausaalisten naisten plasman estriolipitoisuuksia. Keskimääräinen pitoisuus ( $C_{av}$ ) useiden annosten jälkeen oli 2,2 pg/ml. Plasmassa noin 8 % estriolista on vapaassa muodossa, 91 % sitoutuneena albumiiniin ja 1 % sitoutuneena sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG).

### Biotransformaatio

Maksassa tapahtuvan metabolian tuloksena syntyy pääosin glukuronideja ja sulfaatteja.

### Eliminaatio

Estrioli erittyy pääosin konjugaatteina munuaisten kautta ja pieni osuus erittyy sapen kautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien toksikologiset ominaisuudet tunnetaan hyvin. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmisille kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

Prekliinisiä tietoja ei ole saatavilla emättimeen annettavasta valmisteesta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni  
Glyserolimono/bis [(Z-R)-12-hydroksioktadek-9-enoaatti]  
Kova rasva  
Makrogolisetostearyylieetteri

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Emätinpuikot ovat alumiini-PE-laminaattiläpipo ino liuskoissa, jotka on pakattu pahvikoteloihin. Pakkaus koot: 10, 15, 20, 24 ja 30 emätinpuikkoa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.



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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH  
Rigistrasse 2  
D - 12277 Berlin  
Saksa

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

30333

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.09.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.05.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.09.2020