

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pausanol<sup>®</sup> 0,1 mg/g -emätinemulsiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emätinemulsiovoidetta sisältää estriolia 0,1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemulsiovoide

Valkoinen, kiiltävä, tasa-aineinen voide

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Estrogeenin puutoksesta johtuvat luonnollisen tai kirurgisen menopaussin aikaiset ja jälkeiset muutokset, kuten alemman urogenitaali alueen atrofiset muutokset; emättimen atrofia ja siitä johtuva kuivuus ja yhdyntäkivut. Kokemukset yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta ovat vähäisiä.
- Postmenopausaalisten naisten emätinleikkausten esi- ja jälkihoito
- Irtosolukokeessa todetun epiteelisoluatypian mahdollisena syynä olevan hormonaalisen muutoksen (atrofia) selvittely

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Alemman urogenitaali alueen atrofiset muutokset, kuten emättimen atrofia ja siitä johtuva kuivuus ja yhdyntäkivut:

Tavallisin annos on yksi asettimellinen (= 5 g) iltaisin emättimeen 2–3 viikon ajan. Tämän jälkeen ylläpitoannoksena on yksi asettimellinen iltaisin 1–2 kertaa viikossa.

Postmenopausaalisten naisten emätinleikkausten esi- ja jälkihoito:

Yksi asettimellinen kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan ennen leikkausta. Leikkauksen jälkeen hoitoa jatketaan lääkärin harkinnan mukaan siten, että annos on yksi asettimellinen kahdesti viikossa kahden viikon ajan.

Epäselvän atrofisen irtosolunäytteen hormonaalinen selvitys:

Yksi asettimellinen joka toinen päivä seuraavaa irtosolunäytettä edeltävän viikon ajan.

##### Antotapa

Pausanol-emätinemulsiovoide viedään kalibroidun asettimen avulla emättimeen mieluiten iltaisin. Yksi asettimellinen sisältää 5 g voidetta, jossa on 0,5 mg estriolia.

Postmenopausaalisten oireiden hoidon aloituksessa ja jatkohoidossa pitää käyttää pienintä tehokasta

annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Kun emättimeen annettavien estrogeenivalmisteiden aikaansaama systeeminen estrogeenialtistus on normaaleissa postmenopausaalisisa rajoissa, progestiinin lisäämistä hoitoon ei suositella (ks. myös kohta 4.4).

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- Rintasyöpä (todettu, aiemmin todettu tai epäily)
- Todetut tai epäillyt estrogeeniriippuvaiset, pahanlaatuiset kasvaimet (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Selvittämätön emätinverenvuoto.
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiempi tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu trombofiilinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasisurintakipu, sydäninfarkti)
- Akuutti maksasairaus tai aiempi maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- 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 riskit ja hyödyt tulee arvioida vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa ainoastaan niin kauan kuin hyödyt ylittävät riskit. Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

#### Lääkärintarkastus ja seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon määräämistä tai uudelleenaloitusta pitää selvittää täydellinen henkilökohtainen ja sukuanamneesi sekä suorittaa lääkärintarkastus (myös gynekologinen ja rintojen tutkimus) pitäen mielessä edellä saadut anamnestiset tiedot sekä vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana säännöllisiä lääkärintarkastuksia suositellaan mukauttaen kunkin naisen kohdalla yksilöllisesti sekä tarkastuksen luonne että aikataulu. Naisille pitäisi neuvoa, minkälaisista rintojen muutoksista heidän pitäisi kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla ”Rintasyöpä”). Tutkimukset, sisältäen asianmukaiset kuvantamistutkimukset, kuten esim. mammografia, pitäisi tehdä voimassaolevan seulontaohjelman mukaisesti, kunkin yksilön kliinisten tarpeiden mukaan.

#### Erityistä huomiota vaativat tilat

Jos potilaalla esiintyy tai on esiintynyt jokin seuraavista tiloista ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, potilaan tilaa pitää seurata tarkasti. On huomioitava, että nämä tilat voivat ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Pausanol-hoidon aikana. Tällaisia tiloja ovat:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometriooosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeniriippuvaisen kasvainten riskitekijät, esim. äidin tai sisarusten rintasyöpä
- hypertensio
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)

- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonikomplikaatioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aikaisempi kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt lopettaa hoito välittömästi

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

- Keltatauti tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Merkittävä verenpaineen kohoaminen
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen
- Raskaus

### Kohdun limakalvon liikakasvu ja syöpä

Naisilla, joiden kohtu on tallella, kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riski suurenee, kun systeemistä estrogeenia käytetään yksinään pitkiä aikoja. On raportoitu, että kohdun limakalvon syövän riski on 2–12-kertainen systeemistä, 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.

Pitkäkestoisen (yli vuoden kestävä) tai toistuvan, paikallisesti emättimeen annettavan estrogeenihoidon turvallisuus kohdun limakalvon kannalta on epävarma. Hoitoa uusittaessa, sen jatkamisen tarvetta pitää pohtia vähintään kerran vuodessa.

Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua ilmenee hoidon aikana, syy on selvitettävä esim. kohdun limakalvon biopsialla kohdun limakalvon karsinooman poissulkemiseksi.

Pelkän estrogeenin aiheuttama stimulaatio voi johtaa jäljellä olevan endometriosipesäkkeen muuntumisen pahanlaatuiseksi tai syövän esiasteeksi. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun tätä valmistetta käytetään naisille, joilta on kohtu poistettu endometriosin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometriosista.

*Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen hormonikorvaushoitoon ja niiden esiintyminen on vähäisempää emättimeen annosteltavilla estrogeenivalmisteilla, kuten Pausanolilla, jossa estrogeenitasot ovat normaaleissa postmenopausaalisisä rajoissa. Nämä riskit tulee kuitenkin ottaa huomioon käytettäessä Pausanolia pitkäaikaisesti.*

### Rintasyöpä

Tutkimusnäyttö viittaa siihen, että rintasyöpäriski suurenee, kun nainen käyttää hormonikorvaushoitoa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää. Riskin suureneminen on mahdollista myös pelkkää estrogeenia sisältävän systeemisen hormonikorvaushoidon käytön yhteydessä. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon käytön kestosta.

Riskin suureneminen ilmenee muutamassa vuodessa. Riski palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempaa kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältävää tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävää systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

### Laskimotromboembolia

- Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboembolian, kuten syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian, kehittymisen riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Laskimotromboembolian riski on suurentunut potilailla, joilla on tiedetään olevan trombofiilisiä tiloja, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näillä potilailla (ks. kohta 4.3).
- Laskimotromboembolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat mm. estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, lihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus / synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemboliaan ei olla yksimielisiä. 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.
- 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 trombofiilistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).
- 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), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.
- Jos nainen saa jatkuvaa antikoagulanttihoitoa, hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä pitää pohtia huolellisesti.
- Jos laskimotromboembolia ilmaantuu hoidon aloittamisen jälkeen, lääkkeen käyttö pitää lopettaa. Potilaita pitää kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heillä on mahdollisia laskimotromboembolian oireita (esim. kivulias turvotus sääressä, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).
- Jos Pausanol-valmisteen käyttöaiheena on emätinleikkausten esi- ja jälkihoito, tromboosia ehkäisevää hoitoa pitää harkita.

### Sepelvaltimotauti

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

### Aivohalvaus

Systeemiseen 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 (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.
- Jos naisella on ennestään hypertriglyseridemia, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti estrogeenikorvaus- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä on raportoitu harvoja tapauksia, joissa tämän tilan yhteydessä plasman triglyseridipitoisuudet ovat huomattavasti suurentuneet estrogeenihoidon yhteydessä ja tästä on aiheutunut haimatulehdus.
- 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 määrittäminen) tai T<sub>3</sub>- (radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksina. Resiini T<sub>3</sub>:n otto vähenee, mikä heijastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T<sub>4</sub>- ja T<sub>3</sub>-pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien, eli kortikosteroidien 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/reniinisubstraatti, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini, seruloplasmiini).
- 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-vuotiaina.

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

Koska Pausanol-valmisteen estrogeeni annostellaan emättimeen ja vapautuva estrioliannos on hyvin pieni, kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. On kuitenkin ilmennyt viitteitä siitä, että estrogeenit saattavat tehostaa kortikosteroidien farmakologisia vaikutuksia. Kortikosteroidien annosta on tarvittaessa pienennettävä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Pausanol-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Pausanol-hoidon aikana, on hoito lopetettava välittömästi.

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

##### Imetys

Pausanol-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Verenkiertoon imeytynyt estrioli erittyy äidinmaitoon. Estrioli vähentää äidinmaidon tuotantoa.

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

Ei merkityksellinen

## 4.8 Haittavaikutukset

Laskimotromboemboliaa esiintyy useammin hormonikorvaushoitoa käyttävillä kuin sitä käyttämättömillä naisilla (ks. 4.4).

Estrioli aiheuttaa tavallisesti haittavaikutuksia 3–10 %:lle käyttäjistä. Haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä, ja ne voivat olla merkki siitä, että annos on liian suuri. Noin 5–10 %:lla käyttäjistä esiintyy paikallista ärsytystä.

### Haittavaikutustaulukko

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Yleinen:	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1000 ja < 1/100
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi	
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen pingotus		
		epänormaali emätinverenvuoto	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	paikallinen ärsytys		
			allergiset reaktiot (ihottuma, kuume)

*Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen hormonikorvaushoitoon ja niiden esiintyminen on vähäisempää emättimeen annosteltavilla estrogeenivalmisteilla, kuten Pausanolilla, jossa estrogeenitasot ovat normaaleissa postmenopausaalisisa rajoissa.*

### Rintasyöpäriski

- Naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa yli 5 vuotta, on raportoitu jopa 2-kertaisesti suurempi rintasyövän riski.
- Riskin suureneminen on huomattavasti vähäisempää naisilla, jotka käyttävät pelkkää estrogeenihoitoa, kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmien käyttäjillä.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Suurimman satunnaistetun, lumekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja suurimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS-tutkimus) tulokset esitetään alla.

### **Million Women Study -tutkimus – arvioitu rintasyöpäriskin lisääntyminen 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäjakauma (ikävuodet)	Lisätapauksia 1000 hormonihoidon (HRT) käyttämättömällä naista kohden 5 vuoden	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) #	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden
------------------------	--	-------------------------------------	--

	aikana*6		aikana (95 %:n luottamusväli)
		<b>Vain estrogeeniä sisältävä HRT</b>	
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
# Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan suurenee käytön keston myötä. Huom. Koska rintasyövän yleinen ilmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, myös lisärintasyöpätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.			

### **Yhdysvalloissa tehdyt WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäjakama (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
		<b>Vain CEE-estrogeenit</b>	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* 7

6\* Lähtötilanteen ilmaantuvuusluku kehittyneissä maissa

7\* WHI-tutkimus naisilla, joilta on kohtu poistettu; ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista

### **Kohdun limakalvon syövän riski**

Postmenopausaaliset 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 estrogeeniä 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 estrogeeniannoksesta riippuen 5 ja 55 lisätapausten välillä tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohden.

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

### **Munasarjasyövän riski**

Systeemiseen pelkkää estrogeeniä sisältävään tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoon on liittynyt hieman suurentunut munasarjasyövän riski (ks. kohta 4.4). Kaikkiaan 52 epidemiologista tutkimusta käsittäneessä meta-analysissä raportoitiin, että munasarjasyövän riski on suurempi parhaillaan hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 %:n luottamusväli 1,31–1,56). Kun nainen on 50–54-vuotias ja käyttänyt hormonikorvaushoitoa 5 vuotta, lisätapausten määrä on noin 1 tapaus 2000 käyttäjää kohden. 50–54-vuotiailla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, noin 2 naisella kahtatuhatta kohden todetaan munasarjasyöpä viiden vuoden aikana.

### **Laskimotromboemboolian riski**

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian, kuten syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian, kehittymisen suhteellinen riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimuksen tulokset esitetään alla.

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

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1000 HRT:n käyttäjää kohden
<b>Suun kautta otettu, pelkkä estrogeeni *8</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\*8\* Naiset joilta on kohtu poistettu

### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Systeemiseen pelkkää estrogeenia sisältävään ja estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoon liittyy jopa 1,5-kertaisesti suurentunut 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 ikäsidonainen, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla suurenee iän myötä, ks. kohta 4.4.

### **WHI-tutkimukset yhdistettynä – Iskeemisen aivohalvauksen lisäriski\*5 viiden vuoden käytön aikana**

Ikäjakauma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1000 HRT:n käyttäjää kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta ei eroteltu

Muita haittavaikutuksia on raportoitu systeemisen estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyntyyinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

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

## **4.9 Yliannostus**

Estrogeenin paikallisen käytön yhteydessä yliannostus on epätodennäköistä. Yliannostustapauksessa lääkkeen käyttö on lopetettava ja potilaalle voidaan tarvittaessa antaa oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, estrioli



## **ATC-koodi: G03CA04**

Pausanol-emätinemuksiovoiteen vaikuttava aine on estrioli, joka on naisen elimistössä muodostuvien sukupuolihormonien eli estrogeenien aineenvaihdunnan lopputuote. Vaihdevuosien aikana ja munasarjojen poiston jälkeen estrogeenituotanto vähenee. Estriolihoito normalisoi emättimen ja ulkoisten sukupuolielinten limakalvoja ja vähentää niiden tulehtumisriskiä pienentämällä emättimen pH-arvon fysiologiselle tasolle. Emätinemuksiovoidetta käytettäessä estriolin systeemiset vaikutukset ovat hyvin vähäiset. Kohdun limakalvon proliferaatio on mahdollinen mutta ei todennäköinen vaikutus, sillä estriolia on kohdun limakalvon soluissa vain lyhytaikaisesti. Tämän vuoksi progestiinia ei ole tarpeen käyttää eikä postmenopausaalisia tyhjennysvuotoja esiinny.

Emättimeen annettu estrogeeni lievittää estrogeenin puutoksesta johtuvia emättimen atrofian oireita postmenopausaalisilla naisilla.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Estrioli on heikoin ja lyhytvaikutteisin luonnollinen estrogeeni. Osa emättimeen paikallisesti annetusta estriolista imeytyy verenkiertoon ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kahden tunnin kuluessa. Verenkierrossa estrioli on pääasiassa sitoutunut plasman albumiiniin, ja toisin kuin muut estrogeenit, estrioli ei sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Suurin osa imeytyneestä estriolista metaboloituu glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi maksassa. Estriolista noin 20 % esiintyy konjugoitumattomana verenkierrossa. Estrioli on luonnollisen estrogeenin virtsaan erittyvä aineenvaihduntatuote.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Estriolin akuutti toksisuus on hyvin vähäinen. Hormoni on myös paikallisesti käytettynä hyvin siedetty. Kasvaimia esiintyy normaalia enemmän jyrsijöillä, joita on altistettu pitkäaikaisesti estriolille tai muille ihmisen hyvin sietämille sukupuolihormoneille. Estrioli ei ole koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ollut varsinaisesti teratogeeninen, mutta se pienentää annoksen mukaan koe-eläinten poikueiden kokoa luonnollisen farmakologisen vaikutuksen vuoksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydratut kasviglyseridit, 85-prosenttinen glyseroli, setyylialkoholi, keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit, emulgoitava setostearyylialkoholi, valkovaha, natriumlauryylisulfaatti, metyyliiparahydroksibentsoaatti, propyyliiparahydroksibentsoaatti, maitohappo, natriumhydroksidi, puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C, herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 g. Sisäpuolelta lakattu, painettu alumiiniputki, jossa polypropeenikorkki. Pakkauksessa myös muovinen asetin.

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

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9491

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.5.1987

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.9.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.9.2017