

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 alkoholinhajuinen geeli

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luonnollisesta menopaussista tai kirurgisesta toimenpiteestä johtuvan estrogeenipuutoksen oireet, esim. kuumat aallot, unihäiriöt, psyykkiset oireet ja urogenitaaliatrofia. Luukadon ehkäisyyn vaihdevuosi-ikäisille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut luukadon estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekä vaihdevuosisoireiden 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 ½–1 annostelulastallisella tai pumpupulloa käytettäessä 1–2 painalluksella.

Siirryttäessä muusta hormonikorvaushoidosta EstroGel-hoitoon aloitetaan hoito aiemman progestiinijakson 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.

Naisilla, joilla on kohtu tallella, hoitoon pitää liittää 1 kuukauden 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.

Antotapa

Estrogeel-geeli sivellään mahdollisimman laajalle ihoalueelle esim. olkapäihin, käsivarsiin, reisiin tai vatsalle. Rintojen ja genitaalialueen ihoa pitää välttää. Geeliä ei saa levittää ärtyneelle eikä rikkoutuneelle iholle.

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

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

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

Estrogeel 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 syttyvää, kunnes se on kuivunut.

4.3 Vasta-aiheet

- Rintasyöpä (todettu, aiemmin todettu tai epäily)
- Tunnetut tai epäillyt estrogeeni-riippuvaiset, pahanlaatuiset kasvaimet (esim. kohdun limakalvon syöpä)
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiempi idiopaattinen tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. rasitusrintakipu, sydäninfarkti)
- Todettu tromboembolinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, katso myös kohta 4.4)
- 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

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 hormonikorvaushoitoa jatkettava vain niin kauan kuin hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Näyttö hormonikorvaushoidon riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähäistä. Nuorempien naisten pienemmästä absoluuttisesta riskistä johtuen heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa olla suotuisampi kuin vanhemmilla 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 käyttöön liittyvät varoitukset. Hoidon aikana tutkimuksia pitää tehdä säännöllisin väliajoin kunkin potilaan tilanteen mukaan.

Potilasta pitää kehottaa ilmoittamaan lääkärille tai sairaanhoitajalle viipymättä rinnoissaan havaitsemistaan muutoksista (ks. myöhemmin kohta Rintasyöpä). Tutkimuksia, mukaan lukien tarvittavat kuvantamistutkimukset, kuten mammografia, pitää tehdä kulloinkin hyväksytyjen seurantakäytäntöjen 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 Estrogeel-hoidon aikana. Tällaisia tiloja ovat:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (katso alla)
- estrogeeni-riippuvaisten 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
- migreenityyppisen päänsäryn 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 progestiini-annos, riski pienenee huomattavasti naisilla, joiden kohtu on tallella.

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

Progestiinin 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 hoidon päätyttyä, syy on selvitettävä esim. kohdun limakalvon biopsialla kohdun limakalvon karsinooman poissulkemiseksi.

Pelkän estrogeenin aiheuttama stimulaatio voi aiheuttaa syöpää edeltäviä tai pahanlaatuisia muutoksia endometriosipesäkkeissä. Tämän vuoksi progestiinin lisäämistä estrogeenikorvaushoitoon pitäisi

harkita naisille, joilta on kohtu poistettu endometriosisin vuoksi. Progestiinisä on tarpeen, jos kohdunpoiston jälkeen on jäänyt endometriosisipesäkkeitä.

Rintasyöpä

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

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

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

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

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

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

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

Laskimotromboembolia

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemبولian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Laskimotromboemبولian riski on suurentunut potilailla, joilla tiedetään olevan trombofilisiä tiloja, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näillä potilailla (ks. kohta 4.3).
- Laskimotromboemبولian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat mm. aiempi laskimotromboembolia itsellä tai sukuanamneesissa, estrogeenin käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, vaikea lihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, syöpä ja systeeminen lupus erythematosus (SLE). Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemبولiaan ei olla yksimielisiä.
- Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotromboemبولiaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteet on pohdittu huolellisesti (vain osa trombofilisistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).
- Jos potilaalla todetaan trombofilinen 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.
- Jatkuva antikoagulanttihoito 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 laskimotromboemبولian 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 hormonikorvaushoidona estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää tai pelkkää estrogeeniä.

Pelkkä estrogeeni

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa 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 menopaussi-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 harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeeniä sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoido-aineita 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 nesteiden kertymistä elimistöön, ja tämän vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti. Vaikeaa (loppuvaiheen) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata tarkasti, sillä on oletettavaa, että Estrogel-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus elimistössä suurenee.

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.

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), T₄- (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T₃- (radioimmunologinen määrittely) pitoisuuksina. Resiini T₃:n otto vähenee, mikä heijastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T₃- ja T₄-pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien, eli kortikosteroidien ja sukupuolihormonien (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, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini).

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

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkin verran näyttöä on saatu mahdollisen demencian riskin suurenemisesta naisilla, jotka aloittavat jatkuvan hoidon yhdistelmävalmisteella tai pelkkää estrogeeniä sisältävällä hormonikorvaushoitovalmisteella yli 65-vuotiaana.

Estradiolin mahdollinen siirtyminen lapseen

Estradioligeeliä voi siirtyä tahattomasti lapseen ihoalueelta, jolle valmistetta on levitetty.

Markkinoilletulon jälkeen prepubertaalisilla tytöillä on ilmoitettu rintojen nippuastetta ja rintojen suurentumista ja prepubertaalisilla pojilla ennen aikaista puberteettia, gynekomastiaa ja rintojen suurentumista tahattoman sekundaarisen estradioligeelialtistuksen jälkeen. Useimmissa tapauksissa tila korjautui, kun estradiolialtistus loppui.

Potilaita on neuvottava seuraavasti:

- Muiden, etenkin 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 kohoaminen

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

ALAT-arvojen kohoamista 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 käyttäneet mitään estrogeeniä. Näitä muita estrogeenejä käyttäneiden naisten rajallisen määrän vuoksi on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien metabolia saattaa nopeutua, kun samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia

lääkeaineita ovat esimerkiksi antikonsulantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

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

Kun lääke annostellaan ihon läpi, vältetään maksan ensikierron toiminta ja näin ollen entsyymi-induktorien vaikutus ihon läpi annosteltavien estrogeenien metaboliaan voi olla vähäisempi. Estrogeenien ja progestiinin lisääntynyt metabolia voi johtaa heikentyneeseen tehoon ja muutoksiin vuotoissa.

Estrogeenilla toteutettavan hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kun estrogeeneja sisältäviä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, on todettu plasman lamotrigiini-pitoisuuden merkitsevää pienenemistä 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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -virusinfektioiden hoitoon tarkoitettua ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin 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 estrogeeniä. Näitä muita estrogeenejä käyttäneiden naisten rajallisen määrän vuoksi on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrogeel-geeliä ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Estrogeel-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

Estrogeel-geeli ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat, hormonikorvaushoidon käyttöön liittyvät haittavaikutukset mainitaan myös kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet.

Ensimmäisten hoitokuukausien aikana voi esiintyä läpäisyvuotoa, tiputtelua ja rintojen aristusta. Oireet ovat tavallisesti ohimeneviä ja häviävät yleensä hoidon jatkuessa. Alla olevassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutuksia kerättiin kolmesta faasin III kliinisestä tutkimuksesta (n = 611 naista), ja ne ovat taulukossa, jos niiden ajateltiin mahdollisesti olevan yhteydessä transdermaaliseen hoitoon, jossa estradioliannos oli 50 µg/vrk tai 100 µg/vrk.

Yli 10 %:lla kliinisten tutkimusten potilaista haittavaikutukset olivat antokohdan reaktioita ja rintojen kipua.

Alla olevassa taulukossa kerrotaan hormonikorvaushoitoa (HRT) käyttäneillä henkilöillä raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitta- vaikutukset
Immuuni- järjestelmä		Yliherkkyysoireet		Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painonnousu tai painonlasku	Hyperkolesterolemia ¹		
Psyykkiset häiriöt	Masennus, hermostuneisuus	Ahdistuneisuus, muutokset libidossa, unettomuus, apatia, mielialan horjuvuus, keskittymisen heikentyminen, tuntoharhat, euforia ¹ , kiihtymys ¹		
Hermosto	Päänsärky, huimaus, letargia, hikoilun lisääntyminen, kuumat aallot	Vapina ¹	Migreeni	
Silmät		Näköhäiriöt, silmien kuivuminen	Kyvyttömyys käyttää piilolinsejä	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto		Pinnallinen laskimotulehdus ¹ , kohonnut verenpaine ¹ , purppura ¹		Aivoverenkiertohäiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus ¹ , riniitti ¹		
Ruoansulatus- elimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, ilmavaivat	Dyspepsia, ruokahalun lisääntyminen, ummetus, ripuli ¹ , peräsuolen oireet ¹	Vatsan turvotus, oksentelu	Kolestaattinen keltaisuus

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitta- vaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Kyhmyryys, urtikaria, hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kynsien oireet ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹ , akne		Kosketus- ihottuma, ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niveleireet, lihaskouristukset		
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohtu- /emätinverenvuoto, myös tiputteluvuoto, kuukautishäiriöt, ulkoisten sukuelinten/ emättimen oireet	Rintojen kipu, rintojen arkuus, hyvänlaatuinen rinnan neoplasma, hyvänlaatuinen kohdun limakalvon neoplasma, kohdun limakalvon liikakasvu, kohdun oireet ¹	Kuukautis- kivut, emätinvuoto, PMS:n kaltainen oireyhtymä, rintojen suureneminen	Leiomyooma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu	Turvotus, väsymys, astenia ¹ , kuume ¹ , flunssan oireet ¹ , huonovointisuus ¹	Uupumus	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamistarpeen tihentyminen/ voimistuminen, virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakkotu- lehdus ¹ , virtsan värjäytyminen ¹ , verivirtsaisuus ¹		
Tutkimukset		Epänormaalit laboratoriokokeiden tulokset ¹		

¹ On raportoitu yksittäisissä tapauksissa tutkimuspopulaatiossa, jonka koko on pieni (n = 611), joten haittavaikutuksen yleisyyttä ei voida luotettavasti arvioida.

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 (kg/m²)

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
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	13,3	1,6	8,0
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

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
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	26,6	1,8	20,8
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

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

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

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 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 estrogeeniannoksesta riippuen 5 ja 55 lisätapauksen välillä tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohden.

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

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

Laskimotromboemboolian riski

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

WHI-tutkimukset – laskimotromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakausma (ikävuodet)	Ilmaantuvuus 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tapausten lisääntyminen 1 000 HRT:n käyttäjää kohden
Suun kautta otettu, pelkkä estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu, estrogeeni ja progestiini			
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) käyttäjillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

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* viiden vuoden käytön aikana

Ikäjakausma (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-/progestiinihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudokset: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma, kyhmyruusu, verisuonisyyntyinen 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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 ärtyisyyttä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: estrogeenit, luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa vähentynyttä estrogeenituotantoa menopausaalisilla naisilla ja lievittää menopausaalisia oireita. Estrogeenit ehkäisevät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Tietoja kliinisistä tutkimuksista

Estrogeenin puutoksen aiheuttamien oireiden lievittyminen

Vaihdevuosisoireet vähenivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.

Osteoporoosin ehkäisy

Menopausista johtuva estrogeenin puutos aiheuttaa lisääntyntä luun hajoamista ja luumassan pienenemistä. Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen on annosriippuvaista. Suojaava vaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee yhtä nopeasti kuin hormonikorvaushoito käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimus ja meta-analyysitutkimukset osoittavat, että terveellä naisella hormonikorvaushoito (sekä pelkkä estrogeeni- että yhdistelmähoito) vähentää lonkka- ja lannerankamurtumia ja muita osteoporoottisia murtumia. Hormonikorvaushoito voi myös estää luunmurtumia naisilla, joilla on alhainen luuntiheys tai osteoporoosi, joskin näyttö tästä on vielä vähäistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Estrogel-geelin sisältämän estradiolin biologinen hyötyosuus on n. 10 %. Imeytynyt estrogeeni sitoutuu ihonalaiseen rasvakudokseen ja vapautuu siitä verenkiertoon hitaasti useiden tuntien kuluessa. Farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa, ja postmenopausaalisilla naisilla keskimääräinen seerumin estradiolipitoisuus 1,5 mg:n päiväannosta 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 imeytyy suoraan suureen verenkiertoon, joten se välttyy maksan alkureitin aineenvaihdunnalta. Tämän takia seerumin estradiolin ja estronin suhde vastaa fertiili-ikäisten naisten arvoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Jokaisen käyttökerran jälkeen lasta tulisi pestä kylmällä vedellä.

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02HE63
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

19.10.2023

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).

Hjälpämne med känd effekt: en gram gel innehåller 0,4 g etanol.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Genomskinlig, färglös eller nästan färglös gel med alkoholdoft

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtom på östrogenbrist, t.ex. värmevallningar, sömnstörningar, psykiska symtom 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 administreringsätt

Dosering

Vid behandlingsstart och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta 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 ½–1 spatel eller 1–2 pumptryckningar vid användning av pumpflaskan, beroende på kvinnans symtom 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 pumptryck en dos på 0,75 mg estradiol.

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ska en gestagenbehandling under minst 12–14 dagar en gång i månaden kombineras med behandlingen. En bortfallsblödning inträffar vanligtvis efter avslutad gestagenbehandling. Se även avsnitt 4.4.

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

Administreringssätt

Estrogel appliceras på största möjliga hudområde, t.ex. på axlarna, armarna, låren eller magen. Applicering på bröstet och genitalierna ska undvikas. Gelen får inte appliceras på irriterad eller skadad hud.

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 stänklödnings 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).

Estrogel innehåller 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 brännande känsla på skadad hud. Denna produkt är brandfarlig tills den är torr.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom, ska HRT endast initieras för symtom 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 fördelaktigt 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 bröstet) 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 bröstet 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.

Tillstånd 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 endometriosis
- 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
- arvet och förvärvat angioödem.

Skäl till omedelbar utsättning av behandling

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

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

Endometrie hyperplasi och carcinom

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och karcinom när enbart östrogen administreras under en längre tid. Risken för endometrie cancer 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 förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt 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 stänklödningar kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrotts- eller stänklödning uppträder efter en viss tid efter inledd behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas t.ex. med endometriebiopsi 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 östrogensättningsbehandling övervägas hos kvinnor som genomgått hysterektomi på grund av endometriosis om det är känt att de har kvarvarande endometrioshärdar.

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 trombofili 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 kg/m²), graviditet/postpartum-perioden, cancer och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting 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 mobiliserad.

- 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 bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom (CAD)

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom 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 kranskärslsjukdom hos hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom 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 bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg 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 tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T₄-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunologisk analys) och T₃-nivåer (mätt med radioimmunologisk analys). T₃-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T₄ och fritt T₃ 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 symtom 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 glekaprevir/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 glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

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 metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-zymer. 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 enzyminhibitorer, 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 därför 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, 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 glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Estrogel är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling 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.

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

Allvarliga biverkningar som är förknippade med användning av HRT nämns även i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Genombrotts- och stänkeblödningar och ömhet i bröstet kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Symtomen är vanligtvis övergående och försvinner i allmänhet under fortsatt behandling. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och efter marknadsföring listas i tabellen nedan. Biverkningar samlades in från tre fas III kliniska studier (n = 611 kvinnor) och sammanställdes i tabellen om de ansågs vara möjligen relaterade till transdermal behandling med en estradioldos på 50 µg/dag eller 100 µg/dag.

Biverkningar som förekom hos över 10 % av patienterna i de kliniska studierna var reaktioner vid administreringsstället och smärta i bröstet.

Biverkningar som rapporterats hos patienter som använt HRT redovisas i tabellen nedan.

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem:

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Biverkningar efter marknadsföring
Immunsystemet		Överkänslighets- reaktioner		Försämring av hereditärt och förvärvat

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Biverkningar efter marknadsföring
				angioödem
Metabolism och nutrition	Viktökning eller viktninskning	Hyperkolesterolemi ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet	Ångest, förändringar i libido, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentrationsförmåga, parestesi, eufori ¹ , agitation ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, letargi, ökad svettning, värmevallningar	Tremor ¹	Migrän	
Ögon		Synstörningar, torra ögon	Oförmågan att använda kontaktlinser	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl		Ytlig flebit ¹ , hypertoni ¹ , purpura ¹		Cerebrala ischemiska händelser
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ¹ , rinit ¹		
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående, flatulens	Dyspepsi, ökad aptit, förstoppning, diarré ¹ , rektala symtom ¹	Utspänd buk, kräkningar	Kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Erythema nodosum, urtikaria, alopeci, torr hud, nagelbesvär ¹ , hudknutor ¹ , hirsutism ¹ , akne		Kontaktdermatit, eksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledbesvär, muskelkramper		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning inklusive stänklödning, menstruationsrubbningar, vulvovaginala symtom	Smärta i bröstet, ömhet i bröstet, benign brösttumör, benign endometrietumör, endometriehyperplasi, symtom i livmodern ¹	Smärtsam menstruation, flytningar, premenstruelltliknande syndrom, bröstförstoring	Leiomyom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Ödem, trötthet, asteni ¹ , feber ¹ , förkylningssymtom ¹ , sjukdomskänsla ¹	Utmattning	
Njurar och urinvägar		Urinträngningar/ökad miktionsfrekvens, urininkontinens ¹ , cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹		
Undersökningar		Onormala laboratorieprover ¹		

1) Enstaka fall har rapporterats i en liten studiepopulation (n = 611) så frekvensen av biverkningen kan inte bedömas tillförlitligt.

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 risk baserad 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/m²)

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

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).
Obs! Eftersom bakgrundsincidensen 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/m²)

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

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).
Obs! Eftersom bakgrundsincidensen 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)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Risikkvot (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under 5 år (95 % KI)
Enbart östrogen (CEE)**			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Östrogen (CEE) + medroxiogesteronacetat§			
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 ekvint 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 endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer 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 endometrie cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierade riskökningen för endometrie cancer 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 endometrie cancer (RR på 1,0 [0,8–1,2]).

Ovarial cancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarial cancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarial cancer 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 ovarial cancer 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 placebogrupperna under 5 år	Ris kvot (95 % KI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen peroralt*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen peroralt			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
* Studie på kvinnor utan livmoder			

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom 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 kombinerat 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 placebogrupperna under 5 år	Riskvot (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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

Ömhet i bröstet, mellanblödningar, illamående, viktökning, ödem och irritation kan vara symptom 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 β östradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos menopausala kvinnor och lindrar menopausala symptom. Östrogener förebygger att benmassan minskar efter menopaus eller ovariectomi.

Information om kliniska studier

Lindring av symptom på östrogenbrist

Menopausala symptom 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 (estron och estriol) som huvudsakligen utsöndras i urinen som sulfat- och glukuronidkonjugat.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier på råttor, 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 hjälpämnen

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 Förpackningstyp och innehåll

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,
16 Pembroke Street Upper,
Dublin 2,
D02HE63
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

19.10.2023