

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pausanol 0,1 mg/g emätinemuulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emätinemuulsioidetta sisältää estriolia 0,1 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natriumlauryylisulfaatti

Setostearyylialkoholi ja setyylialkoholi

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinemuulsiovoide

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 endometrioosi
- tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeni-riippuvaisten 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 päänsärlyn 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 postmenopausaalisisissa rajoissa. Nämä riskit tulee kuitenkin ottaa huomioon käytettäessä Pausanolia pitkäaikaisesti.

Rintasyöpä

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti 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 laskimotromboemبولian, kuten syvän laskimotukoksen tai keuhkoemبولian, kehittymisen riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Laskimotromboemبولian riski on suurentunut potilailla, joilla on 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. estrogeenien käyttö, korkeampi ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, lihavuus (BMI > 30 kg/m²), raskaus / synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemبولiaan ei olla yksimielisiä. Kuten kaikkien potilaiden kohdalla leikkauksen jälkeen, pitää kiinnittää huomiota ehkäiseviin toimenpiteisiin, jotta voitaisiin estää leikkauksen jälkeinen laskimotromboemبولia. 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 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.
- Jos nainen saa jatkuvaa antikoagulanttihoitoa, hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä pitää pohtia huolellisesti.
- Jos laskimotromboemبولia ilmaantuu hoidon aloittamisen jälkeen, lääkkeen käyttö pitää lopettaa. Potilaita pitää kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heillä on mahdollisia laskimotromboemبولian 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.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), mistä johtuen kilpirauhashormonin kokonaismäärä suurenee, kun sitä mitataan proteiiniin sitoutuvana jodina (PBI), T₄- (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T₃- (radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksina. Resiini T₃:n otto vähenee, mikä heijastaa suurentunutta TBG-pitoisuutta. Vapaat T₄- ja T₃-pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitoutuvien proteiinien, eli kortikosteroidien ja 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, alfa₁-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.

Tämä lääkevalmiste sisältää 25 mg natriumlauryylisulfaattia per yksi asettimellinen (= 5 g), joka vastaa 5 mg/g. Natriumlauryylisulfaatti saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (kuten pistelyä tai polttelua) tai lisätä muiden valmisteiden aiheuttamia ihoreaktioita samalle alueelle käytettynä.

Setostearyylialkoholi ja setyylialkoholi saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218) ja propyyli parahydroksibentsoaatti saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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 koneidenkäyttökykyyn

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 postmenopausaalisissa rajoissa.

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 progestiiniinjakso, 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 estrogeenia sisältävään tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähormonikorvaushoitoon on liittynyt hieman suurentunut munasarjasyövän riski (ks. kohta 4.4). Kaikkiaan 52 epidemiologista tutkimusta käsitäneessä meta-analyysissä 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.

Laskimotromboemolian riski

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

WHI-tutkimukset – laskimotromboemolian 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
Suun kautta otettu, pelkkä estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* 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 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 kudokset: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonisyntyinen 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: 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. Verenkierron 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 verenkierron 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 sietäville 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, emulgoituva setostearyylialkoholi, valkovaha, natriumlauryylisulfaatti,

metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218), propyyli parahydroksibentsoaatti, maitohappo, natriumhydroksidi, puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9491

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.5.1987

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pausanol 0,1 mg/g vaginalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram vaginalkräm innehåller 0,1 mg estriol.

Hjälpämnen med känd effekt

Natriumlaurilsulfat

Cetostearylalkohol och cetylalkohol

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Propylparahydroxibensoat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkräm

Vit, glansig och jämn kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av förändringar orsakade av östrogenbrist i samband med, och efter naturlig eller kirurgiskt orsakad menopaus, såsom atrofiska förändringar i de nedre urogenitala regionerna och vaginal atrofi samt torrhet och samlagssmärter till följd av detta. Erfarenheten från behandling av kvinnor över 65 år är knapp. Pre- och postkirurgisk behandling i samband med vaginalkirurgi hos postmenopausala kvinnor. Vid utredning av förekomst av eventuella hormonella förändringar (atrofi) som orsak till epitelcellsatypi konstaterad i samband med cellprov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Atrofiska förändringar i de nedre urogenitala regionerna, såsom vaginal atrofi och torrhet samt samlagssmärter orsakade av detta:

Den vanligaste dosen är en applikator (5 g) kräm i slidan varje kväll i 2–3 veckors tid, och därefter som underhållsdos en applikator om kvällarna 1–2 gånger i veckan.

Pre- och postkirurgisk behandling i samband med vaginalkirurgi hos postmenopausala kvinnor:

En applikator en gång dagligen i två veckors tid före operationen. Efter operationen fortsätts behandlingen med en applikator två gånger per vecka i två veckors tid om läkaren anser en behandling vara adekvat.

Hormonell utredning av oklart atrofiskt cellprov:

En applikator varannan dag under veckan före följande cellprov.

Administreringsätt

Pausanol vaginalkrämen ska föras in i slidan med hjälp av en kalibrerad applikator, helst om kvällarna. En applikatorssats innehåller 5 g kräm med 0,5 mg estriol.

Vid inledning och underhållsbehandling av postmenopausala symtom ska alltid minsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid följas (se även avsnitt 4.4).

Då den systemiska östrogenexponeringen stannar inom normala postmenopausala gränser rekommenderas inget gestagentillägg vid bruk av vaginalt administrerade östrogenpreparat (se även avsnitt 4.4).

En bortglömd dos behöver inte kompletteras. Bortglömda doser kan öka sannolikheten för genombrotts- och stänklöddningar.

4.3 Kontraindikationer

- Bröstcancer (konstaterad, tidigare konstaterad eller misstänkt).
- Konstaterade eller misstänkta maligna, östrogenberoende tumörer (t.ex. endometriecancer).
- Oförklarliga vaginala blödningar.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller aktuell venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli).
- Konstaterad trombofil störning (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin; se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen inträffad arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. *angina pectoris*, hjärtinfarkt).
- Akut eller tidigare leversjukt där patientens levervärden inte återgått till de normala.
- Porfyri.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

En hormonell substitutionsbehandling mot postmenopausala symtom ska endast påbörjas om symtomen försämrar livskvaliteten. Förhållandet mellan risk och nytta ska utvärderas minst en gång per år, och hormonell substitution ska endast fortsättas så länge nyttan överväger riskerna. Data gällande risker med hormonell substitution i samband med prematur menopaus är begränsade. Den absoluta risken hos yngre kvinnor är dock liten, och förhållandet mellan risker och nytta kan därför vara mer fördelaktigt hos yngre än hos äldre kvinnor.

Läkarundersökning och uppföljning

Fullständig individuell och släktanamnes samt en fysisk läkarundersökning (även gynekologisk undersökning och kontroll av bröstet) ska utföras innan en hormonell substitutionsbehandling ordineras eller återupptas, och med hänsyn till patientens anamnes, kontraindikationer och varningar/försiktighetsåtgärder som gäller för behandlingen. Regelbundna läkarundersökningar med individuellt anpassad frekvens och utformning rekommenderas under behandlingen. Kvinnorna ska informeras om vilken typ av bröstförändringar de bör rapportera till läkare eller sjuksköterska (se avsnitt ”Bröstcancer” längre fram). Undersökningar, inklusive lämpliga bildtagningar såsom mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt anpassas enligt varje individs kliniska behov.

Tillstånd som kräver särskild uppmärksamhet

Om patienten uppvisar, eller tidigare har upplevt något av följande tillstånd och/eller om dessa blivit värre i samband med graviditet eller tidigare hormonell behandling, ska patientens tillstånd följas upp noggrant. Man bör observera att dessa tillstånd kan återkomma eller försämrans i samband med en behandling med Pausanol. Sådana tillstånd är:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)

- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. bröstcancer hos moder eller syskon
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- *diabetes mellitus* med eller utan kärlkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl som kräver omedelbar avbrytning av behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid händelse av uppkomst av någon kontraindikation, samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi och -cancer

För kvinnor med intakt uterus är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart systemiskt östrogen ges under lång tid. Risken för endometrie-cancer har rapporterats vara 2–12 gånger större hos kvinnor som tar enbart systemiskt administrerat östrogen i jämförelse mot kvinnor som inte använder östrogen. Riskökningen beror på behandlingens längd och på vilken dos som används (se avsnitt 4.8). Risken kan vara ökad i minst 10 års tid efter avslutad behandling.

Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (över ett år) eller upprepad behandling med vaginalt administrerat östrogen är inte helt fastställt. Därför ska behovet av en fortsatt behandling utvärderas på nytt minst en gång om året om behandlingen upprepas.

Om genombrottsblödningar eller stänklödningar uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, t.ex. genom endometriebiopsi för att utesluta endometrie-cancer.

Den stimulering som en behandling med enbart östrogen orsakar, kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Därför rekommenderas försiktighet vid behandling av kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometriosis, särskilt om man känner till att det finns kvarvarande endometriosis.

Följande risker har satts i samband med systemisk hormonell substitutionsbehandling och de gäller också i mindre utsträckning för vaginellt administrerade östrogenpreparat, såsom Pausanol, där östrogennivåerna håller sig inom normala postmenopausala värden. Dessa risker bör dock beaktas vid långvarig användning av Pausanol.

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och som använder låga doser vaginalt applicerade östrogener. Det är dock okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som får systemisk hormonell substitutionsbehandling med enbart östrogen, föreligger enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig efter 5 års användning och minskar sedan småningom med tiden efter avbruten behandling.

Venös tromboembolism

- Systemiska hormonella substitutionsbehandlingar är förenade med en 1,3-3 gånger ökad risk för venös tromboembolism, såsom en djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av sådana händelser är mer sannolika under det första året med hormonell substitutionsbehandling än senare (se avsnitt 4.8).
- Kvinnor med något känt trombofiliskt tillstånd har en ökad risk för venös tromboembolism och en hormonell substitutionsbehandling kan öka denna risk. Hormonell substitution är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Kända riskfaktorer för venös tromboembolism omfattar bl.a. användning av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/tiden efter en förlossning, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga betydelsen av åderbräck för uppkomsten av venös tromboembolism. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra postoperativ venös tromboembolism observeras. Om en längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, ska ett uppehåll i substitutionsbehandlingen på 4-6 veckor före ingreppet övervägas. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på venös tromboembolism, men vars nära släkting har haft trombos vid ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del trombofila defekter identifieras i en screening).
- Om en trombofil defekt med släktvis förekommande tendens till tromboser identifieras, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av flera brister), är en hormonell substitutionsbehandling kontraindicerad.
- Balansen mellan risk och nytta bör nogga övervägas inför hormonell substitutionsbehandling till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om venös tromboembolism utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på venös tromboembolism (t.ex. vid smärtsam svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Om Pausanol ordinerats för pre- eller postoperativ behandling i samband med vaginal kirurgi, ska förebyggande antitrombotisk behandling övervägas.

Kranskärslsjukdom

I randomiserade och kontrollerade studier har ingen ökad risk för kranskärslsjukdom observerats hos kvinnor vars livmoder avlägsnats och som behandlas med enbart systemiskt östrogen.

Stroke

Systemiska behandlingar med en kombination av östrogen och gestagen samt med enbart östrogen är förenade med en upp till 1,5 gånger ökad risk för stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Den generella risken för stroke är dock starkt åldersberoende, och därmed ökar den totala risken för stroke hos kvinnor som får hormonell substitutionsbehandling med åldern (se avsnitt 4.8).

Övriga tillstånd

- Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion bör observeras nogga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogen- eller hormonersättningsterapi, eftersom sällsynta fall av betydligt förhöjda triglyceridnivåer i plasma har rapporterats vid östrogenbehandling i samband med detta tillstånd, vilket har lett till pankreatit.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande totalt tyroideahormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T₄-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) och T₃-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T₃-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T₄ och fritt T₃ förblir oförändrade. Andra bindningsproteiner, d.v.s. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), kan vara förhöjda i serum, vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva

hormonkoncentrationerna förändras inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa₁-antitrypsin, ceruloplasmin).

- Användning av hormonell substitutionsbehandling förbättrar inte de kognitiva funktionerna. Det finns vissa bevis för en ökad risk för demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad eller enbart östrogeninnehållande substitutionsterapi kontinuerligt efter 65 års ålder.

Detta läkemedel innehåller 25 mg natriumlaurilsulfat per applikatorsetsats (= 5 g), vilket motsvarar 5 mg/g. Natriumlaurilsulfat kan ge lokala hudreaktioner (stickande eller brännande) eller öka hudreaktioner orsakade av andra produkter som appliceras på samma område.

Cetostearylalkohol och cetylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

Metylparahydroxibensoat (E 218) och propylparahydroxibensoat kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen av östrogen och den minimala dos estriol som frisätts, är det osannolikt att några kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel skulle uppstå. Det har dock förekommit tecken på att östrogener möjligen kan öka de farmakologiska effekterna av kortikosteroider. Kortikosteroiddosen ska minskas vid behov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Pausanol får inte användas under pågående graviditet. Om en patient blir gravid medan behandlingen pågår, ska användningen av Pausanol omedelbart avbrytas.

De flesta epidemiologiska studier till dags dato, där foster oavsiktligt utsatts för östrogen, tyder på att preparatet inte skulle ha några teratogena eller fostertoxiska effekter.

Amning

Pausanol får inte användas i samband med amning.

Det estriol som absorberas i blodcirkulationen utsöndras i bröstmjolk. Estriol minskar produktionen av bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen betydande effekt.

4.8 Biverkningar

Venösa tromboemboliska händelser förekommer oftare hos kvinnor som använder hormonell substitution än hos kvinnor som inte gör det (se 4.4).

Biverkningar med estriol brukar vanligen rapporteras hos 3–10 % av dem som behandlas. Biverkningarna är vanligen övergående och kan vara ett tecken på att dosen är för hög. Cirka 5–10 % av alla behandlade patienter upplever lokal irritation.

Biverkningstabell

Biverkningarna presenteras enligt organsystem och frekvens på följande vis:

Vanliga: $\geq 1/100$ och $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen		illamående	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	spänningskänsla i bröstet		
		avvikande vaginala blödningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	lokal irritation		
			allergiska reaktioner (hudutslag, feber)

Följande risker har förknippats med systemisk hormonell substitutionsbehandling och de gäller i mindre utsträckning för östrogenpreparat som administreras lokalt i slidan (såsom Pausanol), där östrogennivåerna hålls inom normala postmenopausala gränser.

Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor mer intakt uterus

Risken för endometrie cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder hormonell substitution.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen som hormonell substitutionsbehandling, eftersom detta ökar risken för endometrie cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på östrogenbehandlingstidens längd och använd dos, har riskökningen för endometrie cancer i epidemiologiska studier varierat mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern 50–65 år.

Tillägg av ett gestagen till östrogenbehandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna riskökning. I studien ”Million Women Study” visade en kombinerad hormonell substitutionsbehandling (sekventiell eller kontinuerlig) inte på någon ökad risk för endometrie cancer [riskkvot: 1,0 (0,8 - 1,2)].

Risk för ovarial cancer

Användning av systemisk hormonell substitution med enbart östrogen eller med kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för ovarial cancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarial cancer hos kvinnor som för närvarande använder hormonell substitution jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonell substitutionsbehandling (riskkvot: 1,43; 95 % konfidensintervall: 1,31 - 1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som använt hormonell substitution i 5 år innebär detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte använder hormonell substitution kommer ungefär 2 av 2 000 kvinnor att diagnosticeras med ovarial cancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk hormonell substitutionsbehandling är associerad med en 1,3 - 3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism såsom djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av sådana händelser är mer sannolik under det första året av hormonell substitutionsbehandling än senare (se avsnitt 4.4).

Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för venös tromboembolism över 5 års användning

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Riskkvot och 95 % konfidensintervall	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använder hormonell substitutionsterapi
Enbart östrogen (oral administrering)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* = studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Behandlingar med enbart östrogen och kombinerade behandlingar med östrogen och gestagen är associerade med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke ökar inte under användning av hormonell substitution.

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 hormonell substitution att öka med åldern, se avsnitt 4.4.

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk* för stroke över 5 års användningstid

Åldersfördelning (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Risikovot (95 % konfidensintervall)	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använder hormonell substitutionsterapi
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* = Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.

Övriga biverkningar som har rapporterats i association med systemisk behandling med östrogen/gestagen:

- Sjukdom i gallblåsan
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erytema multiforme*, *erytema nodosum* och vaskulär purpura
- Sannolik demens vid 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

En överdosering är osannolik vid lokalt bruk av östrogener. Vid fall av överdosering ska användningen avbrytas och patienten kan vid behov ges symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska östrogener, estriol

ATC-kod: G03CA04

Den aktiva substansen i Pausanol vaginalkräm är estriol, d.v.s. slutprodukten av metabolismen för könshormoner (östrogener) i kvinnans kropp. I samband med menopaus och efter ovariektomi minskar produktionen av östrogen. En behandling med estriol normaliserar slemhinnorna i vagina och de yttre könsorganen samt minskar infektionsrisken genom att sänka det vaginala pH-värdet till dess fysiologiska nivå. Vid bruk av vaginalkräm är de systemiska effekterna av estriol mycket ringa. Proliferation av livmodersslemhinna kan förekomma, men är ingen sannolik effekt, eftersom estriol kommer att förekomma i

dessa slemhinneceller endast under kort tid. Därför behövs inget gestagentillägg och inga postmenopausala bortfallsblödningar kommer heller att infalla.

Vaginalt administrerat östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estriol är den svagaste, mest korttidsverkande naturliga formen av östrogen. En del av det estriol som appliceras lokalt kommer att absorberas i cirkulationen, och maximal koncentration i plasma uppnås inom två timmar. I blodcirkulationen är estriol främst bundet till albumin i plasma, och till skillnad från andra östrogen binder estriol inte till könshormonbindande globulin (SHBG). Största delen av det estriol som absorberas metaboliseras till glukuronid- och sulfatkonjugat i levern. Endast cirka 20 % av estriol förekommer i okonjugerad form i blodcirkulationen. Estriol är den metabolismprodukt av naturligt östrogen som utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos estriol är mycket låg. Detta hormon är vältolererat även vid lokal administrering. Frekvensen av tumörer har konstaterats vara större än normalt hos gnagare som exponerats för estriol eller andra humant sett vältolererade könshormoner under en längre tid. Estriol har inte varit direkt teratogent i djurförsök, men ämnet har lett till dosproportionerligt minskade kullstorlekar hos försöksdjuren till följd av dess naturliga farmakologiska effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydrerade vegetabiliska glycerider, 85-procentig glycerol, cetylalkohol, medellängkedjiga triglycerider, emulgerande cetostearylalkohol, vitt vax, natriumlaurilsulfat, metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat, mjölksyra, natriumhydroxid och renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 g. Tryckt aluminiumtub, lackerad på insidan och försedd med kork av polypropen. Förpackningen innehåller dessutom en applikator av plast.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9491

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.5.1987
Datum för den senaste förnyelsen: 4.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.4.2022