

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estring 7,5 mikrog / 24 tuntia emätinrenkas

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinrenkas sisältää 2 mg estradiolihemihydraattia.
Emätinrenkaasta vapautuu 7,5 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnin aikana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinrenkas.

Valmisteen kuvaus. Löpikuultava, elastinen silikonirenkas, jossa on valkoinen, hormonia sisältävä ydin. Renkaan ulkohalkaisija on 55 mm, poikittaisläpimitta 9 mm ja hormonia sisältävän ytimen läpimitta 2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvat menopaussin jälkeiset urogenitaalivaivat, kuten atrofisen vaginiitin, johon voi liittyä vulvan kutinaa, dyspareuniaa, dysuriaa, virtsaamispakkoa (virtsaputken ja trigonumin limakalvojen atrofia).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Estring on emättimeen laitettava, pelkkää estrogeeniä sisältävä emätinrenkas. Emätinrenkaasta vapautuu tasaisesti pieni määrä estradiolia, 7,5 mikrog / 24 tuntia, vähintään 90 päivän ajan.

Postmenopausaalisten oireiden aloitus- ja ylläpito-hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4). Jatkuvan hoidon suositeltava enimmäiskesto on 2 vuotta.

Hoidon aloittaminen

Hoidon voi aloittaa milloin tahansa naiselle, jolla on diagnosoitu amenorrea; jolla kuukautisten vuotoväli on pitkä tai joka siirtyy Estring-hoitoon jatkuvasta yhdistelmäkorvaushoitovalmisteesta. Jos nainen sen sijaan siirtyy Estring-hoitoon jaksoittaisesta tai jatkuvasti käytettävästä sekventiaalisesta yhdistelmäkorvaushoitovalmisteesta, Estring-emätinrenkaan käyttö tulee aloittaa vasta aiemman valmisteen hoitosyklin päättymistä seuraavan tyhjennysvuodon jälkeen.

Estring-emätinrenkas on paikallisesti annettava lääkevalmiste, joten nainen, jolta kohtu on poistettu, ei tarvitse progestageenilisää, paitsi jos hänellä on aiemmin todettu endometrioosi (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Soikeaksi puristettu rengas viedään mahdollisimman syvälle emättimeen (ks. kohta 6.6). Rengasta pidetään yhtäjaksoisesti kolme kuukautta, minkä jälkeen se vaihdetaan uuteen.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu tai sairastettu rintasyöpä tai sen epäily
- Todettu estrogeenistä riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily
- Selittämätön epänormaali verenvuoto sukupuolielimistä
- Hoitamaton kohdun limakalvon liikakasvu
- Aiemmin sairastettu tai akuutti laskimotromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäin sairastettu valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Aktiivinen tai aiemmin sairastettu maksasairaus, niin kauan kun maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulee aloittaa vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Hormonikorvaushoidon riskit ja hyödyt on punnittava aina tarkoin vähintään kerran vuodessa, ja hoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin siitä saatava hyöty on suurempi kuin siitä koituva riski.

Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajallinen. 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 tulee potilaan arviointiin kuulua täydellinen anamneesi potilaasta itsestään ja hänen suvustaan sekä lääkärintarkastus (gynekologinen ja rintojen tutkimus mukaan lukien). Lääkärintarkastuksessa tulee ottaa huomioon anamneesi, hoidon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja käyttöön liittyvät varoitukset (ks. kohta 4.4). Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä lääkärintarkastuksia, joiden luonne ja toistumistiheys määritetään yksilöllisesti. Naista tulee kannustaa osallistumaan kansallisiin ikäluokittain toteutettaviin kohdunkaulan syövän (kohdunkaulan irtosolututkimus) ja rintasyövän (mammografia) joukkoseulontoihin. Naista tulee kannustaa myös rintojen omatoimiseen tutkimiseen ja neuvoa minkälaisista rintojen muutoksista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle. Tutkimukset, kuvantamistutkimukset (esim. mammografia) mukaan lukien, pitäisi tehdä voimassa olevan seulontaohjelman mukaisesti, potilaan yksilöllinen kliininen tarve huomioiden.

Estring-hoito ei sovellu kaikille naisille. Se ei sovi esimerkiksi naisille, joiden emätin on lyhyt ja kapea aiemman leikkauksen tai atrofian takia tai joiden uterovaginaalinen laskeuma on niin vaikea, että se estää emätinrenkaan paikoillaan pysymisen.

Lisäksi on tehtävä perusteelliset tutkimukset, jos potilaalla ilmenee oireita/merkkejä epätavallisista emättimen eritteistä tai vaivoista tai vuodoista, jotta voidaan poissulkea haavaumien, tulehduksen tai hoitoon reagoimattoman atrofisen vaginiitin mahdollisuus. Vähäiset ärsytysoireet ovat yleensä ohimeneviä.

Hoito on keskeytettävä, jos naisella on jatkuvia tai vaikeita renkaan käytöstä johtuvia vaivoja tai jos rengas liikkuu emättimessä liikaa. Hoito on keskeytettävä myös silloin, jos potilaalla esiintyy hoitoon reagoimattoman atrofisen vaginiitin aiheuttamia merkkejä haavautumisesta tai vaikeasta tulehduksesta.

Emättimen infektiot on hoidettava asianmukaisesti. Estring-hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä systeemisen hoidon aikana. Estring-emätinrenkaan poistoa on harkittava, jos potilas saa jotakin muuta emättimeen annettavaa hoitoa.

Joissakin tapauksissa, yleensä ulostamisen yhteydessä, renkaan tiedetään tipahtaneen pois tai liikkuneen emättimessä. Jos potilaalla esiintyy ummetusta, hänen tulee poistaa rengas ennen ulostamista. Osa naisista haluaa poistaa renkaan myös joissain muissa tilanteissa, esim. ennen sukupuoliyhdyntää.

Estring-hoito soveltuu huonosti potilaille, jotka saavat pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa tai joilla on ohut iho (esim. Cushingin oireyhtymää sairastavilla), koska heillä voi esiintyä estrogeenihoitoon reagoimatonta emättimen atrofiaa.

Estring-emätinrenkaan farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana estradiolin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2). Koska kyseessä on kuitenkin hormonikorvaushoitovalmiste, on syytä kiinnittää huomiota alla lueteltuihin tiloihin, etenkin jos valmistetta käytetään pitkään tai toistuvasti.

Tarkkailua edellyttävät tilat:

Potilasta on seurattava tarkoin, jos hänellä on tai on ollut jokin seuraavista tiloista ja/tai jos tila on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana. On huomiotava, että erityisesti seuraavat tilat voivat uusiutua tai pahentua estrogeenihoitoon aikana:

- Leiomyooma (kohdun lihaskasvain) tai endometrioosi
- Riskitekijät tromboembolisille häiriöille (ks. alla)
- Estrogeenistä riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- Kohonnut verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksan adenooma)
- Diabetes, johon liittyy tai johon ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky
- Systeeminen lupus erythematosus
- Aikaisempi endometriumhyperplasia (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Estring-emätinrenkaan farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana estradiolin imeytyminen on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi yllä mainittujen tilojen uusiutuminen tai paheneminen on epätodennäköisempää kuin systeemistä estrogeenihoitoa käytettäessä.

Hoidon välitöntä lopettamista edellyttävät syyt:

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheen ilmetessä että seuraavissa tiloissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- migreenityyppisen päänsäryn ilmeneminen ensi kertaa
- raskaus

Kohdun limakalvon liikakasvu ja syöpä

Naiset, joiden kohtu on tallella ja joilla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa epänormaalia vuotoa, sekä naiset, joiden kohtu on tallella ja jotka ovat aiemmin käyttäneet pelkkää estrogeenia, on tutkittava erityisen huolellisesti kohdun limakalvon hyperstimulaation/maligniteettien sulkemiseksi pois ennen Estrin-hoidon aloittamista.

Kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riski kasvaa naisilla, joiden kohtu on tallella, käytettäessä pitkiä aikoja pelkkää estrogeenia. Raportoitu kohdun limakalvon syövän kohonnut riski on pelkästään systeemistä estrogeeniä käyttävillä naisilla 2–12 kertaa suurempi kuin naisilla, jotka eivät käytä estrogeenihoitoa. Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta. Hoidon lopettamisen jälkeen riski on kohonnut vähintään 10 vuoden ajan.

Emättimeen paikallisesti annosteltavien estrogeenien pitkäaikaisen (yli vuoden kestävä) tai toistuvan käytön turvallisuutta kohdun limakalvolle ei tunneta. Tämän vuoksi hoidon tarve tulee arvioida uudestaan vähintään kerran vuodessa ja siinä on kiinnitettävä erityistä huomiota kohdun limakalvon liikakasvun tai syövän mahdollisiin oireisiin.

Yleisohjeena on, että estrogeenikorvaushoitoa ei tule määrätä pidemmäksi kuin yhden vuoden ajaksi. Mikäli hoitoa määrätään pidemmäksi ajaksi, on tehtävä uusi lääkärintarkastus, joka sisältää myös gynekologisen tutkimuksen. Jos potilaalle ilmenee missä tahansa hoidon vaiheessa vuotoa tai tiputteluvuotoa, sen syy on tutkittava. Tämä voi tarkoittaa mm. kohdun limakalvonäytteen ottamista pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli vuotoa tai tiputteluvuotoa ilmenee Estrin-hoidon aikana.

Pelkkä estrogeenihoito saattaa aiheuttaa endometrioosin jäännöspesäkkeissä premaligneja tai pahanlaatuisia muutoksia. Siksi tätä valmistetta on käytettävä varoen naiselle, jolta on poistettu kohtu endometrioosin takia, ja erityisesti silloin, jos naisella tiedetään olevan jäänteitä endometrioosista.

Riskiärviot perustuvat systeemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyöpäriski on suurentunut estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

WHI (Women's Health Initiative) -tutkimuksessa ei todettu rintasyövän riskin suurenemista naisilla, joiden kohtu oli poistettu, ja jotka käyttivät hormonikorvaushoitoon pelkkää estrogeeniä. Ei-kokeellisissa tutkimuksissa on useimmiten raportoitu vähäistä rintasyöpädiagnoosin riskin suurenemista, joka on kuitenkin ollut huomattavasti alhaisempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmää käyttävillä naisilla raportoitu riski.

Suurentunut riski on nähtävissä muutamien vuosien käytön jälkeen, mutta palaa lähtötasolle muutaman (korkeintaan viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Rintasyöpäriskin ja matala-annoksisen, paikallisesti emättimeen annettavan estrogeenihoidon välistä suhdetta ei tunneta.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoito, lisää rintarauhashudoksen tiheyttä mammografiakuvissa, mikä voi hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Riskiarviot perustuvat systemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Pelkästään estrogeeniä sisältävien hormonikorvaushoitovalmisteiden pitkäaikaiseen (vähintään 5–10 vuotta) käyttöön liittyy lievästi suurentunut munasarjasyövän riski (ks. kohta 4.8). Jotkut tutkimukset, mukaan lukien WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmäkorvaushoitovalmisteiden käyttöön liittyy vastaavansuuruinen tai hieman alhaisempi riski (ks. kohta 4.8).

Riskiarviot perustuvat systemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3 kertainen laskimotromboembolian (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) riski. Näiden tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoito vuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolian riski on suurentunut potilailla, joilla on jokin tunnettu trombofiilinen häiriö, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä. Hormonikorvaushoito on tämän vuoksi vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboembolian yleisesti tunnistettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen tila, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen yhteydestä laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

Leikkauksen jälkeisen laskimotromboembolian kehittymisen estämiseksi tulee potilaalle harkita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, kuten kaikille leikkauspotilaille. Jos pitkäaikainen liikkumattomuus on todennäköistä elektiivisen leikkauksen jälkeen, on suositeltavaa keskeyttää hormonikorvaushoito tilapäisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole aiemmin esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun seulonnan rajoitteet on pohdittu huolellisesti (vain osa trombofiilisistä häiriöistä havaitaan seulonnassa).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla todetaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai jos häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useiden puutosten yhdistelmä).

Jatkuvaa antikoagulanttihoitoa saavien potilaiden hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde edellyttää huolellista harkintaa.

Jos potilaalle kehittyy laskimotromboembolia hoidon aloittamisen jälkeen, lääkkeen käyttö on lopetettava. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos hänelle ilmaantuu tromboemboliaan liittyviä oireita (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Riskiarviot perustuvat systemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Sepelvaltimotauti

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

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

Riskiärviot perustuvat systemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenikorvaushoittoon liittyy enintään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, niin aivohalvauksen kokonaisriski kasvaa hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla iän myötä (ks. kohta 4.8).

Riskiärviot perustuvat systemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Muut tilat

Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön, joten potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriö, on seurattava tarkasti.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa angioedeeman tai pahentaa sen oireita, erityisesti jos potilaalla on perinnöllinen angioedeema.

Potilaita, joilla on hypertriglyseridemia, on seurattava tarkoin estrogeenikorvaushoidon ja muun hormonikorvaushoidon aikana, sillä näillä potilailla on estrogeenihoidon yhteydessä joskus harvoin raportoitu plasman triglyseridipitoisuuden huomattavaa suurenemista, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Hypertriglyseridemian ja matala-annoksisen, paikallisesti emättimeen annettavan estrogeenihoidon välistä yhteyttä ei tunneta.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on mitattavissa proteiinia sitovan jodin, T₄-pitoisuuden (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T₃-pitoisuuden (radioimmunologinen määrittäminen) avulla. T₃:n otto resiiniin vähenee, mikä kuvastaa TBG:n suurentunutta määrää. Vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrät seerumissa voivat suurentua ja suurentaa vastaavasti veren kortikosteroidi- ja sukupuolihormonipitoisuuksia. Vapaat ja biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet voivat suurentua.

Emättimeen annetun estradiolin hyvin vähäisellä imeytymisellä (ks. kohta 5.2) saattaa olla pienempi vaikutus plasman sitojaproteiineihin kuin suun kautta otettavia hormonivalmisteita käytettäessä.

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin, sillä heillä Estrin-emätinrenkaan vaikuttavan aineen pitoisuus veressä oletettavasti suurenee.

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-vuotiaana.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu hyvänlaatuisia, ja joissakin vieläkin harvinaisemmissa tapauksissa pahanlaatuisia, maksakasvaimia, jotka ovat yksittäistapauksissa aiheuttaneet hengenvaarallisia verenvuotoja vatsaontelossa potilailla, jotka ovat käyttäneet sen tyypisiä hormoneja, joita Estrin-emätinrenkaskin sisältää. Jos potilaalla ilmenee vaikeita ylivatsavaivoja, maksan suurenemista tai merkkejä verenvuodosta vatsaontelossa, maksakasvaimen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tai insuliinin tarve voi muuttua glukoositoleranssiin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On epätodennäköistä, että Estrin-emätinrenkaalla olisi kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa, koska sen sisältämä estrogeeni annostellaan paikallisesti emättimeen ja renkaasta vapautuvat pitoisuudet ovat pieniä.

Estrogeenien metabolia saattaa kuitenkin lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka tunnetusti indusoivat lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä, kuten epilepsialääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri tunnetaan vahvoina estäjinä, niillä on samaan aikaan steroidihormonien kanssa käytettyinä indusoiva vaikutus. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet saattavat indusoida estrogeenien metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien lisääntynyt metabolia saattaa heikentää niiden vaikutusta ja muuttaa kohdun vuotoprofilia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estrin on tarkoitettu menopaussin jälkeiseen hoitoon. Estrin-emätinrenkasta ei saa käyttää raskauden aikana eikä sitä tule määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Jos potilas tulee raskaaksi Estrin-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Tähänastisissa epidemiologisissa tutkimuksissa, jotka ovat merkityksellisiä sikiön tahattoman estrogeenialtistuksen kannalta, ei ole todettu teratogeenisuutta eikä fetaalista toksisuutta.

Imetys

Estrin-emätinrenkasta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Estrin vaikuttaisi haitallisesti huomio- tai koordinaatiokykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Estradiolia sisältävä emätinrenkas on yleensä hyvin siedetty. Kahdessa kontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidon lopetti haittavaikutuksen vuoksi 5,4 % potilaista, jotka käyttivät estradioli-emätinrenkasta, ja 3,9 % potilaista, jotka käyttivät konjugoituja estrogeenejä sisältänyttä emätinvoidetta.

Yleisimmät haittavaikutukset, joiden vuoksi hoito estradioli-emätinrenkaalla lopetettiin, olivat epämiellyttävä tunne emättimessä ja ruoansulatuselimistön oireet.

Estradioli-emätinrenkaan haittavaikutukset ovat suhteellisesti melko harvinaisia ja ilmaantuessaan tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Joitakin näistä oireista esiintyy kuitenkin useammin hoitamattomilla postmenopausaalisilla naisilla, kuten emättimen ärsytystä, virtsatietulehduksia, virtsa- ja sukupuolielinten kutinaa, vulvovaginaalisia infektoita ja lisääntynyttä hikoilua.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu vähintään 0,1 %:lla Estring-emätinrengasta käyttäneistä naisista kaikissa tutkimuksissa, ovat seuraavat:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100 ja < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000 ja < 1/100)
Infektiot		Virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, sinuiitti, emätintulehdus, sukupuolielinten kandidiaasi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky	
Verisuonisto		Kuumat aallot	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, alavatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsan sekä peräaukon ja peräsuolen alueella, pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudος		Yleistynyt kutina, hyperhidroosi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsairaus (mukaan lukien nivelkipu, niveltulehdus, nivelrikko), selkäkipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Epämiellyttävä tunne virtsarakon alueella	
Sukupuolielimet ja rinnat	Leukorrea	Epämiellyttävä tunne ulkosynnyttimien alueella, emätinvuoto, emättimen ärsytys/epämiellyttävä tunne emättimessä, virtsa- ja sukupuolielinten kutina, rintaoireet (mukaan lukien rintojen turvotus, rintojen suureneminen, kivuliaat rinnat)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Influenssan kaltaiset oireet	

Rintasyöpäriski

Riskiarviot perustuvat systemaisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

- Rintasyöpäriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka ovat saaneet estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenihoitoa saavien riski on huomattavasti pienempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa saavien riski.

- Riskin suuruus riippuu käytön kestästä (ks. kohta 4.4).
- Alla on esitetty tulokset laajimmasta satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta (Women's Health Initiative –tutkimus, WHI) sekä laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS)

MWS-tutkimus - Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Iän vaihteluväli (vuotta)	Lisätapauksia 1000 hormonihoitoa käyttämättömästä naista kohden 5 vuoden aikana*	Riskisuhde#	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmä			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
* Vertailussa on käytetty lähtötason esiintyvyyttä kehittyneissä maissa. # Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa hoidon keston myötä. Huomautus: Koska rintasyövän taustaesiintyvyys vaihtelee eri EU-maissa, rintasyövän lisätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.			

Yhdysvaltojen WHI-tutkimukset - Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Iän vaihteluväli (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä CEE estrogeenihoito			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) *
CEE + MPA (estrogeeni + progestiini) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu. Tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin kasvua.

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu 5 ensimmäisen hoitovuoden aikana. 5 vuoden jälkeen riski oli korkeampi kuin hoitamattomilla naisilla.

Munasarjasyöpä

Riskiarviot perustuvat systemaisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Pitkäaikaiseen estrogeenikorvaushoitoon ja estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoon on yhdistetty lievästi suurentunut munasarjasyövän riski. MWS-tutkimuksessa 5 vuotta kestävä hormonikorvaushoito aiheutti yhden lisäsairastapauksen 2 500 käyttäjää kohden.

Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

Riskiärviot perustuvat systeemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (syvä laskimotukos tai keuhkoembolia) suhteellinen riski. Näiden tapahtumien ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Alla on esitetty tulokset WHI-tutkimuksista.

WHI -tutkimukset - Laskimotukoksen lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Iän vaihteluväli (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää kohden
Pelkkä oraallinen estrogeeni*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraallinen estrogeenin ja progesteronin yhdistelmä			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu

Sepelvaltimotaudin riski

Riskiärviot perustuvat systeemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Sepelvaltimotaudin riski on lievästi suurentunut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmäkorvaushoitoa saavilla naisilla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Riskiärviot perustuvat systeemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

Pelkkään estrogeenihoitoon sekä estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoon liittyy enintään 1,5-kertaisesti suurentunut suhteellinen riski saada iskeeminen aivohalvaus. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei ole suurentunut hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä eikä hoidon kestosta riippuvainen. Mutta koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, aivohalvauksen kokonaisriski kasvaa hormonikorvaushoidon käyttäjillä iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten yhdistetyt tulokset - Iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Iän vaihteluväli (vuotta)	Esiintyvyys 1000 naista kohden lumeryhmässä 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisiä ja hemorragisia aivohalvauksia ei eroteltu toisistaan

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-keltarauhashormonihoidon yhteydessä. Riskiarviot perustuvat systeemisesti käytettävistä valmisteista saatuihin tietoihin. Sitä, miten ne pätevät paikallisesti annettavaan hoitoon ei tiedetä.

- Iho ja ihonalainen kudos: maksaläiskät, monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme), kyhmyruusu (erythema nodosum), vaskulaarinen purppura
- Yli 65-vuotiaiden todennäköinen dementia (ks. kohta 4.4).
- Sappikivitauti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Estring-emätinrenkas on tarkoitettu intravaginaaliseen käyttöön, ja estradioliannos on hyvin pieni. Yliannostus on siis epätodennäköistä, mutta mahdollisen yliannostuksen sattuessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Estring on emätinrenkas, josta vapautuu noin 7,5 mikrog 17-beeta-estradiolia 24 tunnin aikana kolmen kuukauden ajan. Estradioli-emätinrenkas sopii vain estrogeenin puutteesta johtuvien urogenitaalivaivojen hoitoon. Sen farmakokineettinen profiili osoittaa, ettei se sovi sellaisiin postmenopausaalisiiin vaivoihin (esim. vasomotorisiin oireisiin), jotka vaativat systeemisesti vaikuttavan estrogeeniannoksen. Se ei sovi myöskään luukadon estohoitoon. Vaikuttava aine, synteettinen 17-beeta-estradioli, tunnetaan hyvin, koska se on vastaava kuin endogeeninen hormoni, jota muodostuu munasarjoissa ja jossain määrin lisämuna- ja lisämunuaisissa. Estradioli kulkeutuu soluihin ja sitoutuu tuman estrogeenireseptoreihin. Siellä se käynnistää muun muassa solujen kasvuun tarvittavan proteiinisynteesin.

Tärkeitä estrogeenin kohde-elimistöjä ovat kohtu, emätin ja virtsaputki. Estrogeeni vaikuttaa niiden limakalvoon ja lihaksiin.

Estradiolin ja muiden estrogeenien tiedetään lisäävän virtsaputken α -adrenoreseptorien määrää, noradrenaliinin indusoimaa virtsaputken supistuvuutta ja kohdun α - ja β -adrenoreseptorien määrää. On myös ilmoitettu, että jo pienetkin estradioliannokset lisäävät merkittävästi verenvirtausta virtsa- ja sukupuolielimissä.

Renkaasta vapautuva estradioli vaikuttaa virtsa- ja sukupuolielimissä paikallisesti: se estää ja vähentää niissä esiintyviä postmenopausaalisia, estrogeenin puutteesta johtuvia oireita. Estring-hoito palauttaa sekä emättimen pH:n menopausia edeltävälle tasolle että emättimen ja virtsaputken epiteelin histologian ja fysiologian menopausia edeltävään tilaan. Koska Estring-emättinrenkaasta vapautuu estradiolia hyvin vähän ja tasaisesti, se ei aiheuta systeemisiä haittavaikutuksia, kuten sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) tai alfa₂-PAG:n (Pregnancy Zone Protein) pitoisuuden suurenemista. Teoriassa sen ei pitäisi tämän ansiosta aiheuttaa endometriumien proliferaatiota. Estring-emättinrengasta voidaan käyttää jatkuvasti ilman progestageenilisää, eikä vuotoa esiinny hoidon aikana.

Estring oletettavasti suurentaa estradiolin pitoisuutta paikallisesti kohdekudoksissa, vaikka samanaikaisesti pitoisuus plasmassa on hyvin pieni ja tasainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Alun lyhyen huipun jälkeen estradiolia vapautuu Estring-emättinrenkaasta tasaisesti (7,5 mikrog/24 tuntia) Fickin lain mukaisesti vähintään 90 päivän ajan. Alun vapautumishuipun takia plasman estradiolipitoisuus suurenee noin 200 pmol/l kolmessa tunnissa. Sitten plasman estradiolipitoisuus pienenee nopeasti, ja tasainen pitoisuus saavutetaan 2–3 päivän jälkeen. Pitoisuus pysyy noin tasolla 20–30 pmol/l koko jäljellä olevan hoitoajan. Pitoisuudet ovat huomattavasti pienemmät kuin hedelmällisessä iässä olevilla naisilla varhaisessa follikulaarivaiheessa.

Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa. Sen tärkeimpiä metaboliitteja ovat estrioli, estroni ja sen konjugaatit. Estradiolin puoliintumisaika plasmassa on 1–2 tuntia. Metabolinen puhdistuma plasmassa on 450–625 ml/min/m². Metaboliitit kulkeutuvat pääasiassa munuaisten kautta glukuronideina ja sulfaatteina. Estrogeeneilla on myös enterohepaattista kiertoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eräs hyvin dokumentoitu estrogeenikorvaushoidon haittavaikutus on sen aiheuttama solujen kasvun stimulaatio, joka saa aikaan endometriumien proliferaation. Paikallinen Estring-hoito tuottaa kuitenkin hyvin pienen, tasaisena pysyvän estradiolipitoisuuden, jolla ei pitäisi olla tällaisia vaikutuksia. Samoin systeemisten muissa elimissä ja kudoksissa ilmenevien haittavaikutusten riskiä pidetään vähäisenä.

Luonnollisten ja synteettisten estrogeenien pitkäaikainen ja jatkuva anto tietyille eläinlajeille on suurentanut niillä rinta-, kohtu-, kohdunkaula-, emättin-, kives- ja maksakarsinooman esiintymistiheyttä.

Estring-emättinrenkaan silikoni-elastomeeri

Silikoni-elastomeerin biologista turvallisuutta on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo*-testeissä.

Silikoni-elastomeeri oli myrkytön *in vitro*-testeissä, ja lyhytaikaisissa *in vivo*-testeissä se oli pyrogeeniton eikä aiheuttanut ärsytystä tai yliherkkyyttä. Pitkäaikainen implantaatio sai aikaan samanlaisen kapseloitumisen kuin negatiivinen kontrolli (polyeteeni), jota käytetään USP:n mukaisessa testissä. Silikoni-elastomeeri ei aiheuttanut toksisia reaktioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Silikonielastomeeri
nestemäinen silikoni (polydimetyylisiloksaanidimetyylivinyylipolymeeri)
bariumsulfaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi emätinrenkas yksittäispakattuna suorakulmaiseen kuumasaumattuun polyesteri/Al/LDPE-pussiin ja pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Ohjeet potilaalle emätinrenkaan paikoilleen asettamista ja poistamista varten

Paikoilleen asettaminen:

- Seiso toinen jalka tuolilla tai makaa selälläsi sängyssä jalat haara-asentoon koukistettuina.
- Purista emätinrenkas soikioksi.
- Vie rengas mahdollisimman syvälle emättimeen.

Poistaminen:

- Seiso toinen jalka tuolilla.
- Työnnä sormi emättimeen ja tartu emätinrenkaaseen.
- Vedä rengas ulos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11352

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.1.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.2015