
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estradot 25 mikrog/24 tuntia depotlaastari
Estradot 37,5 mikrog/24 tuntia depotlaastari
Estradot 50 mikrog/24 tuntia depotlaastari
Estradot 75 mikrog/24 tuntia depotlaastari
Estradot 100 mikrog/24 tuntia depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 cm² depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia, joka vastaa 0,39 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 25 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Yksi 3,75 cm² depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia, joka vastaa 0,585 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 37,5 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Yksi 5 cm² depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia, joka vastaa 0,78 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Yksi 7,5 cm² depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia, joka vastaa 1,17 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 75 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Yksi 10 cm² depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia, joka vastaa 1,56 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 100 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Estradot-laastari on suorakaiteen muotoinen ja siinä on pyöristetyt kulmat. Laastari koostuu paineherkästä, lääkeaineen sisältävästä liimakerroksesta, jonka toista puolta peittää läpikuultava polymeeritaustakalvo ja toista puolta suojakalvo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Postmenopausaalisten naisten estrogeenipuutosoireiden hormonikorvaushoito (HRT).

Estradot 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia depotlaastari: Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi.

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajallisesti kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Depotlaastari kiinnitetään iholle kahdesti viikossa (joka kolmas tai neljäs päivä).

Estrogeenipuutosoireet:

Estradot-depotlaastareita on käytettävissä viittä vahvuutta: 25, 37,5; 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia. Hoitoa aloitettaessa ja ylläpito-hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja lyhintä hoidon kestoa (ks. myös kohta 4.4). Annosta voidaan myöhemmin muuttaa kliinisen vasteen perusteella potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Jos kolmen kuukauden hoidon jälkeen ei ole saavutettu haluttua vastetta, eli oireet eivät ole lievittyneet riittävästi, voidaan annosta suurentaa. Jos ilmenee yliannostuksen oireita (esim. rintojen aristusta), on annosta pienennettävä.

Postmenopausaalisen osteoporoosin esto:

Estradot-depotlaastareita on käytettävissä kolmea vahvuutta: 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia. Hoito tulee aloittaa Estradot 50 mikrog/24 tuntia -laastarilla. Annosta voidaan muuttaa käyttämällä Estradot 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia -laastareita.

Yleisiä ohjeita

Estradotia käytetään jatkuvana hoitona (laastari kahdesti viikossa tauotta).

Naisille, joilla on kohtu, tulee jatkuvaan estrogeenihoitoon yhdistää keltarauhashormonin anto jaksoittaisena hoitona. Estrogeenia käytetään jatkuvasti ja jokaiseen 28 päivän hoitajaksoon liitetään jaksoittainen keltarauhashormonin anto vähintään 12 - 14 päivän ajaksi.

Keltarauhashormonin liittämistä estrogeenihoitoon ei suositeta naisille, joilta on poistettu kohtu, ellei heillä ole aiemmin todettu endometrioosia.

Naisille, jotka eivät käytä ennestään hormonikorvaushoitoa tai jotka siirtyvät käyttämään Estradotia jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon sijaan, voidaan Estradot-hoito käynnistää heti. Naisille, jotka siirtyvät käyttämään Estradotia jaksoittaisen hormonikorvaushoidon sijaan, voidaan hoito aloittaa edellisen hoidon loppumista seuraavana päivänä.

Antotapa

Estradot-laastarin liimapuoli kiinnitetään puhtaalle ja kuivalle vatsan iholle. ***Estradot -laastaria ei saa kiinnittää rintoihin.***

Estradot vaihdetaan kahdesti viikossa. Kiinnityskohtaa tulee vaihdella, eikä laastaria saa kiinnittää viikon aikana kahta kertaa samaan kohtaan. Valittu alue ei saa olla rasvainen, vaurioitunut eikä ärtynyt. Laastarin kiinnittämistä vyötärön alueelle tulee välttää, koska tiukka vaatetus voi irrottaa sen. Laastari tulee kiinnittää heti pakkauksen avaamisen ja kiinnityspintaa peittävän kalvon poistamisen jälkeen. Laastaria painetaan kämmenellä tukevasti paikalleen noin 10 sekunnin ajan varmistaen, että se kiinnittyy hyvin erityisesti reunoistaan.

Jos laastari irtoaa, se voidaan yrittää kiinnittää uudestaan. Tarvittaessa voidaan kiinnittää uusi laastari. Molemmissa tapauksissa hoitoa jatketaan alkuperäisen ohjelman mukaan. Laastaria voidaan käyttää suihkun tai kylvyn aikana.

Jos nainen on unohtanut kiinnittää laastarin, hänen tulee kiinnittää uusi laastari niin pian kuin mahdollista. Seuraava laastari tulee kiinnittää alkuperäisen hoito-ohjelman mukaisesti. Hoidon keskeytyminen saattaa suurentaa epäsäännöllisten vuotojen ja tiputtelun todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä,
- Todetut tai epäillyt pahanlaatuiset, estrogeeniriippuvaiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä),
- Tuntemattomasta syystä johtuva sukuelinten verenvuoto,
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu,
- Aikaisempi tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia),

- Aktiivinen tai viimeaikainen valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti),

-
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4),
 - Tämänhetkinen maksasairaus tai aiempi vakava maksasairaus, mikäli maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet,
 - Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
 - Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoitoa tulee käyttää vain elämänlaatuun epäsuotuisasti vaikuttavien postmenopausaalisten oireiden hoidossa. Hyötyjen ja riskien huolellinen arviointi tulee tehdä vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hyöty on suurempi kuin hoidosta aiheutuva riski.

Osteoporoosi ei ole Estradot 25 mikrog/24 tuntia ja Estradot 37,5 mikrog/24 tuntia depotlaastareiden käyttöaihe.

Näyttöön perustuva tieto ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajallista. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Tutkimukset ja seuranta

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen keskeytyksen jälkeen, tulee selvittää potilaan (ja hänen sukunsa) lääketieteellinen historia. Lääkärintarkastus (gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) tulee suorittaa ottaen huomioon potilaan ja hänen sukunsa lääketieteellinen historia sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositetaan ajoittaisia tarkastuksia, joiden tiheys ja menetelmät sovitetaan yksilöllisesti potilaan mukaan. Potilaita tulee neuvoa, minkälaisista rinnoissa tapahtuvista muutoksista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. ”Rintasyöpä” alla). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset kuten mammografia, tulee tehdä hyväksytyin seulontatutkimuksia koskevan nykyisen käytännön mukaisesti potilaan yksilöllinen lääketieteellinen tilanne huomioon ottaen.

Seurantaa vaativat tilat

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista, ja/tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, on potilasta seurattava huolellisesti. On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Estradot-hoidon aikana:

- Leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometrioosi,
- Tromboemolian riskitekijät (ks. alla),
- Estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijä (esim. rintasyövän esiintyminen 1. asteen sukulaisilla),
- Kohonnut verenpaine,
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma),
- Diabetes mellitus, johon saattaa liittyä verisuonikomplikaatioita,
- Sappikivitauti,
- Migreeni tai (vaikea) päänsärky,
- Systeeminen lupus erythomatosus (SLE),
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla),
- Epilepsia,
- Astma,
- Otokleroosi.

Hoidon välitöntä keskeyttämistä vaativat tilat:

Hoito tulee keskeyttää, jos havaitaan jokin vasta-aiheista ja seuraavissa tiloissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen,
- Verenpaineen merkittävä kohoaminen,
- Migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen ensimmäistä kertaa,
- Raskaus.

Endometriumin liikakasvu ja karsinooma

Naisilla, joilla on kohtu, endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa kun pelkkää estrogeenia käytetään pidempiä aikoja. Kohdun limakalvon syöpäriskin on raportoitu suurentuvan pelkkää estrogeeniä käyttävillä 2–12-kertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeeniä. Riskin suureneminen riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa olla suurentunut ainakin 10 vuoden ajan. Naisilla, joille ei ole tehty kohdunpoistoa, pelkkään estrogeenikorvaushoitoon liittyvä riskin suureneminen voidaan välttää lisäämällä hoitoon progestiini jaksoittaisesti, vähintään 12 vrk ajaksi kuukautta / 28 vrk kiertoa kohti, tai käyttämällä jatkuvaa estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa.

Progestiinin endometriumia suojaavaa vaikutusta ei ole tutkittu Estradot 75 tai 100 mikrog/24 tuntia annoksilla.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu jatkuu edelleen hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, on vuodon syy tutkittava ja otettava mahdollisesti myös endometriumin biopsia endometriumin pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Ilman progestiinia käytetty estrogeenihoito saattaa johtaa jäljellä olevan endometriosin premaligneihin tai maligneihin muutoksiin. Siksi naisille, joilta on endometriosin vuoksi poistettu kohtu, tulee harkita progestiinin liittämistä estrogeenihoitoon silloin, jos heillä tiedetään olevan endometriosia jäljellä.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö viittaa siihen, että rintasyöpäriski on suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä naisilla ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenihormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa (Women's Health Initiative Study) ja epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu johdonmukaisesti suurentunut rintasyöpäriski estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa korvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen havaintaan noin 3 käyttövuoden jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkä estrogeenihoito

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurentumista naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka saivat pelkkää estrogeenikorvaushoitoa. Havainnoivissa tutkimuksissa on useimmiten raportoitu rintasyöpäriskin vähäistä suurenemista tasolle, joka on huomattavasti pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla (ks. kohta 4.8).

Lisääntynyt riski ilmenee muutaman vuoden käytön aikana ja pienenee takaisin lähtötasoonsa muutaman vuoden (viimeistään viiden vuoden) kuluessa hoidon lopettamisesta.

Hormonikorvaushoito, erityisesti yhdistetty estrogeeni-progestiinihoito, lisää mammografialöydösten tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita 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).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotromboemبولian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemبولian 1,3–3-kertaisesti suurentunut riski. Tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Yleisesti laskimotromboosin riskitekijöinä pidetään seuraavia: estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen liikkumattomuus, lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä.

Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on todettu tromboositaipumus, on suurentunut laskimotromboemبولiariski, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa riskiä edelleen. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Jo ennestään pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa käyttävien potilaiden kohdalla tulee hormonikorvaushoidon hyöty/riskisuhde arvioida huolellisesti.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian estämiseksi. Jos elektiivistä leikkauksta seuraa pitkä vuodelepo, hormonikorvaushoidon tauottamista suositellaan 4–6 viikkoa ennen leikkauksta. Hoitoa ei tule käynnistää uudelleen, ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemبولiaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun sen rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuitaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Jos laskimotromboemبولia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, on lääkitys lopetettava. Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriinsä heti, jos mahdollisia tromboemبولian oireita (esim. säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus) ilmenee.

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valmisteen ei ole osoitettu suojaavan sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Suhteellinen sepelvaltimotautiriski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoiton aikana lievästi suurentunut. Lähtötilanteen absoluuttinen sepelvaltimotautiriski riippuu vahvasti iästä. Estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä vaihdevuotia olevilla naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Pelkkä estrogeenihoido

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole havaittu sepelvaltimotaudin riskin suurentumista naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä.

Aivoinfarkti

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoidoon liittyy enintään 1,5-kertaisesti lisääntynyt aivoinfarktin riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivoinfarktiriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

Vakavat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, jotka ovat kehittyneet missä vaiheessa estradiolihoitoa tahansa ja jotka ovat vaatineet tehohoitoa.

Angioedeema

Estrogeenien käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita etenkin hereditaarista angioedeemaa sairastavilla naisilla.

Potilaiden, joille estradiolihoidon seurauksena kehittyi angioedeema, ei tule enää käyttää Estradot-valmistetta.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska estrogeenihoidon yhteydessä on harvinaisina tapauksina kuvattu triglyseridiarvojen suuresta noususta johtuvaa haimatulehdusta.

Estrogeenit suurentavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, johtaen kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen verenkierrassa mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina (PBI), T4-tasoina (kolonnilla tai radioimmunoanalyysillä) tai T3-tasoina (radioimmunoanalyysillä). T3-resiinin takaisinotto pienenee, heijastaen TBG:n kohonneita pitoisuuksia. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien eli kortikosteroidoja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrassa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Todennäköisen demencian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka aloittavat yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkän estrogeenikorvaushoidon jatkuvan käytön yli 65-vuotiaana, on jonkin verran näyttöä.

Kaikkien iholla käytettävien valmisteiden tiedetään aiheuttavan herkistymistä. Jollekin laastarin aineosalle herkistyneitä naisia tulee varoittaa vakavan, vaikkakin äärimmäisen harvinaisen yliherkkyysoireiden mahdollisuudesta, mikäli altistus samalle aineelle jatkuu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeainemetaboliaan osallistuvia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä indusoivat lääkkeet, kuten kouristuksia estävät lääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirentsi) kiihdyttävät estrogeenien (ja progestiinin) metaboliaa.

Vaikka ritonaviiri ja nelfinaviiri tunnetaan vahvoina entsyymi-inhibiittoreina, näyttävät ne päinvastoin toimivan entsyymi-induktoreina käytettäessä niitä samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Myös mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien (ja progestiinin) metaboliaa.

Estradiolin metabolia välittyy pääosin CYP3A4:n kautta, joten CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, erytromysiini) samanaikainen käyttö voi lisätä potilaan altistumista estradiolille.

Transdermaalisen hormonikorvaushoidon yhteydessä vältetään maksan ensikierron metabolia. Siksi entsyymi-induktoreiden samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa vähemmän transdermaalisesti annosteltavien estrogeenien (ja progestiinin) metaboliaan kuin oraalisesti annosteltavien hormonien metaboliaan.

Kliinisesti estrogeenien (ja progestiinin) kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofiilin muuttumiseen.

Estrogeenihoito voi vaikuttaa joidenkin laboratoriotutkimusten, esim. glukoosinsieto- tai kilpirauhaskokeiden tuloksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estradot-depotlaastaria ei tule käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Estradot-hoidon aikana, on hoito keskeytettävä välittömästi.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät viittaa teratogeenisiin tai fetotoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Estradotia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Estradotilla ei ole lainkaan tai on merkityksetön vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Lievä punoitus laastarin kiinnityskohdassa oli tavallisimmin raportoitu haittavaikutus (16,6 %), joka havaittiin laastarin irrottamisen jälkeen. Lisäksi raportoitiin laastarin kiinnityskohdassa esiintyneestä lievästä kutinasta ja ihottumasta.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on lueteltu niiden esiintymistiheyden mukaan yleisimmästä alkaen seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Estradot-hoidon tai estrogeenihoitoon yhteydessä yleensä on raportoitu seuraavia haittatapahtumia kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen:

Taulukko 1

Hyvä- ja pahalaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleisyys	Rintasyöpä.
tunteaton*:	
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset:	Yliherkkyys.
Hyvin harvinaiset:	Nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio.
Yleisyys	Anafylaktoidinen reaktio.
tunteaton*:	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin harvinaiset:	Heikentynyt hiilihydraattien sietokyky.
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset:	Masennus, hermostuneisuus, affektien labiilius.
Harvinaiset:	Sukuvietin häiriöt.
Hermosto	
Hyvin yleiset:	Päänsärky.
Yleiset:	Unettomuus.
Melko harvinaiset:	Migreeni, huimaus.
Harvinaiset:	Parestesiat.
Hyvin harvinaiset:	Korea.
Silmät	
Hyvin harvinaiset:	Huono piilolinssien sietokyky.
Verisuonisto	
Melko harvinaiset:	Hypertensio.
Harvinaiset:	Laskimoembolia.
Yleisyys	Embolia.
tunteaton*:	
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, vatsakipu, vatsan pullotus.
Melko harvinaiset:	Oksentelu.
Maksa ja sappi	
Harvinaiset:	Sappikivet.
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset:	Antokohdan reaktiot**, punoitus.
Yleiset:	Akne, ihottuma, ihon kuivuus, kutina.
Melko harvinaiset:	Ihon värimuutokset.
Harvinaiset:	Hiustenlähtö.
Hyvin harvinaiset:	Ihokuolio, hirsutismi.
Yleisyys	Angioedeema, kosketusihottuma, maksatäplät.
tunteaton*:	
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset:	Selkäkipu.
Harvinaiset:	Myastenia.
Yleisyys	Raajakipu.
tunteaton*:	
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin yleiset:	Rintojen aristus ja kipu, dysmenorrea, kuukautishäiriöt.
Yleiset:	Rintojen suurentuminen, menorragia, eritevuoto emättimestä, epäsäännöllinen vuoto, kohdun kouristelu, emätintulehdus, kohdun limakalvon liikakasvu.
Harvinaiset:	Kohdun leiomyooma, munatorvikystat, kohdunkaulan polyypit.
Yleisyys	Fibrokystinen rintatauti.
tunteaton*:	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	Kipu, astenia, ääreisosien turvotus, painon muutokset.
Tutkimukset	
Melko harvinaiset:	Transaminaasiarvojen kohoaminen.
Yleisyys	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.
tunteaton*:	

(*) Ilmoitettu valmisteen markkinoilletulon jälkeen

** Antokohdan reaktioita ovat paikallinen verenvuoto, mustelmat, polttava tunne, epämukavuus, kuivuus, ekseema, edeema, punoitus, tulehdus, ärsytys, kipu, näppylät, parestesiat, kutina, ihottuma, ihon värjäytymä, ihopigmentaatio, turvotus, urtikaria ja rakkulat.

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu enimmillään kaksinkertaistuneen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenihoitoa saavilla suurentunut riski on huomattavasti pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman satunnaistetun, lumekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimuksen) ja laajimman epidemiologisen tutkimuksen (MWS-tutkimuksen) tulokset esitellään seuraavissa taulukoissa.

Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (v)	Lisätapauksia /1 000 naista, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa /5 vuotta*	Riskisuhde#	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta (95 % lv)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

#Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa hoidon keston myötä.
Huom. Rintasyövän taustailmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, joten myös ylimääräisten rintasyöpätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.

* Perustuu lähtötilanteen ilmaantuvuuslukuihin teollisuusmaissa.

Yhdysvaltain WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (v)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % lv	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta (95 % lv)
Pelkkä estrogeenihoito (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni & progestiini (CEE + MPA)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, riskin suurenemista ei todettu ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana. 5 vuoden kuluttua riski oli suurempi kuin hoitoa käyttämättömillä.

* WHI-tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

Endometriumin syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtua ei ole poistettu

Kohdun limakalvon syövän riski on noin 5/1 000 naisilla, joilla on kohtu ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joiden kohtua ei ole poistettu, ei suositella pelkkää estrogeenikorvaushoitoa, koska se suurentaa kohdun limakalvon syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa kohdun limakalvon syövän riskin suureneminen vaihteli pelkän estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi kiertoa kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women Study (MWS)-tutkimuksessa viiden vuoden (jaksoittainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei suurentanut kohdun limakalvon syövän riskiä (riskisuhde 1,0 [0,8–1,2]).

Munasarjasyöpä

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.

Tromboembolisten laskimotapahtumien riski

Hormonikorvaushoidon yhteydessä laskimotromboemolian eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemolian suhteellinen riski suurenee 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisten tapahtumien riski on suurimmillaan hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikä (v)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % lv	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää
Pelkkä peroraalinen estrogeenihoito*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Peroraalinen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on lievästi suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4).

Aivoinfarktin riski

- Pelkkä estrogeenihoito ja estrogeeni-progestiinihoito suurentavat aivoinfarktin suhteellista riskiä enintään 1,5-kertaiseksi. Aivoverenvuodon riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.
- Tämä suhteellinen riski ei riipu iästä eikä hoidon kestosta. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – Aivoinfarktin* lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikä (v)	Ilmaantuvuus /1 000 naista lumelääkeryhmässä /5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % lv	Lisätapauksia /1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista /5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Aivoinfarkteja ja aivoverenvuotoja ei eroteltu toisistaan.

Muita estrogeeni/progestiinihoitojen yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

-
- Sappirakon sairaus,
- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulaarinen purppura,
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus on epätodennäköinen annostelutavasta johtuen. Tavallisimmat yliannostuksen oireet kliinisessä käytössä ovat rintojen aristus ja/tai emätinverenvuoto. Jos näitä oireita ilmenee, annostuksen pienentämistä tulee harkita. Yliannostuksen vaikutukset voidaan estää nopeasti poistamalla laastari.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Estradotin vaikuttava aine, synteettinen 17β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa menopausiin liittyvää estrogeenituotannon vähenemistä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys
 - Menopausaaliset oireet lievittyivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.
- Osteoporoosin esto (Estradot 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia depotlaastarit)
 - Estrogeenit estävät menopausin ja munasarjanpoiston jälkeistä luukatoa.
 - Menopausin aikaiseen estrogeeniin puutteeseen liittyy lisääntynyt luun hajoaminen verrattuna luun muodostukseen ja alentunut luun massa. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annosriippuvainen. Suojaava vaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luun massa pienenee samalla nopeudella kuin sellaisilla naisilla, jotka eivät ole lääkitystä saaneet.
 - WHI-tutkimuksesta ja meta-analyysitutkimuksista saadut tulokset osoittavat, että käynnissä oleva hormonikorvaushoito yksinään tai progestiinin kanssa yhdistelmähoitona - pääasiallisesti terveille naisille annettuna - alentaa lonkka-, nikama- ja muita osteoporoottisia murtumia. Hormonikorvaushoito saattaa myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luuntiheys ja/tai todettu osteoporoosi, mutta näyttöä siitä on rajoitetusti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annosteltaessa estradiolia ihon kautta saavutetaan terapeuttiset plasmapitoisuudet pienemmällä estradiolin kokonaisannoksella kuin vaaditaan suun kautta annosteltaessa. Sitä vastoin estronin ja estronin konjugaattien pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät ihon kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä.

Tutkimuksissa, joihin osallistui postmenopausaalisia naisia, mitattiin seerumin estradiolipitoisuuksia Estradot-laastareiden kiinnittämisen jälkeen. 25 mikrog/24 tuntia laastareilla estradiolin keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (C_{max}) oli 25 pg/ml, 37,5 mikrog/24 tuntia laastareilla 35 pg/ml, 50 mikrog/24 tuntia laastareilla 50-55 pg/ml ja 100 mikrog/24 tuntia laastareilla 95-105 pg/ml. Estradiolilla on osoitettu olevan ihon kautta annosteltaessa lineaarinen farmakokinetiikka.

Vakaassa tilassa käytettäessä toistuvasti Estradot 50 mikrog/24 tuntia-laastareita, estradiolin C_{max} ja C_{min} -arvot olivat 57 ja 28 pg/ml ja vastaavat estroniarvot 42 ja 31 pg/ml.

Jakautuminen

Estradioli sitoutuu yli 50-prosenttisesti plasman proteiineihin, esim. sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Vain 2 % lääkeaineesta on vapaassa ja biologisesti aktiivisessa muodossa.

Biotransformaatio/Metabolia

Transdermaalisesti käytettävän estradiolin metabolia on samanlainen kuin endogeenisen hormonin. Estradioli metaboloituu lähinnä maksassa estroniksi ja myöhemmin estrioliksi, epiestrioliksi ja katekoliestrogeeneiksi, jotka konjugoituvat edelleen sulfaateiksi ja glukuronideiksi. CYP1A2 ja CYP3A4 katalysoivat estradiolin hydroksylaatiota, jolloin muodostuu estriolia. Ihmisellä estriolin glukuronidaatiosta vastaavat UGT1A1 ja UGT2B7. Estradiolimetaboliiteilla on enterohepaattista kiertoa.

Eliminaatio

Sulfaatti- ja glukuronidierit sekä vähäisessä määrin estradiolia ja useita muita metaboliitteja erittyy virtsaan. Vain pieni määrä erittyy ulosteeseen. Koska estradiolin puoliintumisaika on lyhyt (noin 1 tunti), estradiolin ja estronin pitoisuudet seerumissa palautuivat lähtötasolle 24 tunnin kuluessa laastarin poistamisesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolin toksisuusprofiili tunnetaan hyvin. Joillakin eläinlajeilla luonnollisten ja synteettisten estrogeenien jatkuva pitkäaikaiskäyttö lisää nisien, kohdun, kohdunkaulan, emättimen, kivesten ja maksan karsinomia sekä lymfoomia ja aivolisäkekasvaimia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimakerros:

- akryyliima,
- silikoniliima,
- oleyylialkoholi,
- dipropyleeniglykoli,
- povidoni (E1201).

Taustakalvo:

- etyleeni/vinyliasetatti/kopolymeeri,
- polyetyleeni,
- vinylideeni/vinylikloridikopolymeeri,
- polyetyleeni,
- etyleeni/vinyliasetattikopolymeerikalvo,
- silikonidioksidi/titaanidioksidi.

Suojakalvo:

- fluoropolymeeripäällysteinen polyesterikalvo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (kuori ja kotelo).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Estradot-depotlaastarit on yksittäispakattu alumiinilaminaattikuoreen.

Yksittäispakattuja laastareita on saatavana 2, 8, 24 ja 26 kappaleen kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käytetyt depotlaastarit on taitettava keskeltä kahtia liimapuoli sisäänpäin ja hävitettävä turvallisesti niin, että ne eivät jää lasten ulottuville tai näkyville. Käyttämättömät ja käytetyt depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin, mielellään alkuperäispakkauksessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Estradot 25 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 19049
Estradot 37,5 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 16729
Estradot 50 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 16730
Estradot 75 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 16731
Estradot 100 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 16732

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Estradot 25 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 17.5.2004/31.7.2006
Estradot 37,5; 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia depotlaastari: 17.12.2001/31.7.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.4.2016