

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 endometriooisia.

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, estrogeeni-riippuvaiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä),
- Tunteuttomasta syystä johtuva sukuelinten verenvuoto,
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu,
- Aikaisempi tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia),
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4),

- Aktiivinen tai viimeaikainen valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti),
- 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 rинnoissa 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,
- Tromboembolian 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,
- Systeminen lupus erythomatosus (SLE),
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla),
- Epilepsia,
- Astma,
- Otoskleroosi.

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 endometriumiä 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 endometrioosin premaligneihin tai maligneihin muutoksiin. Siksi naisille, joilta on endometrioosin vuoksi poistettu kohtu, tulee harkita progestiinin liittämistä estrogeenihoitoon silloin, jos heillä tiedetään olevan endometrioosia jäljellä.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenevan naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia sisältäviä valmisteita. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito:

- Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa (Women's Health Initiative Study) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenevan estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa korvaushoitona käyttävillä naisilla. Riski suurenee noin 3 (1-4) vuoden käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkä estrogeenikorvaushoito:

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

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

Hormonikorvaushoito, erityisesti 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 hormonihoitovalmisteita 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 laskimotromboembolian eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian 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 laskimotromboembolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.
- Potilailla, joilla on todettu tromboositaipumus, on suurentunut laskimotromboemboliariski, 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 laskimotromboembolian estämiseksi. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkä vuodelepo, hormonikorvaushoidon tauottamista suositellaan 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule käynnistää uudelleen, ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun sen rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen häiriö, johon liittyy suvuittaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Jos laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, on lääkitys lopetettava. Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriinsä heti, jos mahdollisia tromboembolian 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-progestiiniyhdistelmähoidon 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 estrogeenihoidoan 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 estradiolihoitoon seurauksena kehittyy 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 verenkierrossa mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina (PBI), T4-tasoina (kolonnilla tai radioimmunoanalyyseillä) tai T3-tasoina (radioimmunoanalyyseillä). T3-resiinin takaisinotto pienenee, heijastaen TBG:n kohonneita pitoisuuksia. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien eli kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrossa. 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 dementian 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 yliherkkyysoireyksen 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, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirensi) 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 progestiinien) kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofilin muuttumiseen.

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

4.6 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 fetotoksiin vaikutuksiin.

Imetys

Estradotia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Estradotilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 esiintyvyyden 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 markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Hyvä- ja pahalaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleisyys tunteaton*:	Rintasyöpä.
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset:	Yliherkkyys.
Hyvin harvinaiset:	Nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio.
Yleisyys tunteaton*:	Anafylaktoidinen reaktio.
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
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 tunteaton*:	Embolia.
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, vatsakipu, vatsan pullotus.
Melko harvinaiset:	Oksentelu.
Maksa ja sappi	
Harvinaiset:	Sappikivet.
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleiset:	Antokohdan reaktiot**, punoitus.
Yleiset:	Akne, ihottuma, ihon kuivuus, kutina.
Melko harvinaiset:	Ihon värimuutokset.
Harvinaiset:	Hiustenlähtö.
Hyvin harvinaiset:	Ihokuolio, hirsutismi.
Yleisyys tunteaton*:	Angioedeema, kosketusihottuma, maksatäplät.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset:	Selkäkipu.
Harvinaiset:	Myastenia.
Yleisyys tunteaton*:	Raajakipu.
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 tunteaton*:	Fibrokystinen rintasairaus.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	Kipu, astenia, ääreisosien turvotus, painon muutokset.
Tutkimukset	
Melko harvinaiset:	Transaminaasiarvojen kohoaminen.
Yleisyys tunteaton*:	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.

(*) Ilmoitettu valmisteen markkinoille tulon 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

- Rintasyöpädiagnoosiriskin on raportoitu jopa kaksinkertaistuneen naisilla, jotka ovat saaneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu käytön kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty seuraavissa taulukoissa.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi – Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

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

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

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

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana / 1 000 naista, jotka saivat lumelääkettä	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeenihoito (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito (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 lisätapaoksen 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 (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana / 1 000 naista, jotka saivat lumelääkettä	Riskisuhde ja 95 % luottamusväli	Tapausten lisäys 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Suun kautta otettava pelkkä estrogeenihoito*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettava 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 (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana / 1 000 naista, jotka saivat lumelääkettä	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 17 β -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:

- akryyliliima,
- silikoniliima,
- oleyylialkoholi,

- dipropyleeniglykoli,
 - povidoni (E1201).
- Taustakalvo:
- etyleeni/vinyliasetatitkopolymeeri- ja vinylideenikloridi/metyyliakrylaattikopolymeerilaminaatti.
- Suojakalvo:
- fluoropolymeeripäällysteinen polyesterikalvo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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 koteleissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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 NUMEROT

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:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.5.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2006

Estradot 37,5; 50, 75 ja 100 mikrog/24 tuntia depotlaastari:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estradot 25 mikrog/24 timmar, depotplåster
Estradot 37,5 mikrog/24 timmar, depotplåster
Estradot 50 mikrog/24 timmar, depotplåster
Estradot 75 mikrog/24 timmar, depotplåster
Estradot 100 mikrog/24 timmar, depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2,5 cm² depotplåster innehållande 0,39 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 25 mikrogram estradiol per 24 timmar.

3,75 cm² depotplåster innehållande 0,585 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 37,5 mikrogram estradiol per 24 timmar.

5 cm² depotplåster innehållande 0,78 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 50 mikrogram estradiol per 24 timmar.

7,5 cm² depotplåster innehållande 1,17 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 75 mikrogram estradiol per 24 timmar.

10 cm² depotplåster innehållande 1,56 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 100 mikrogram estradiol per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Estradot är ett rektangulärt depotplåster med rundade hörn, som består av ett tryckkänsligt, självhäftande lager innehållande estradiol, med en genomskinlig polymerfilm på ena sidan och en skyddsfilm på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (avser endast Estradot 50, 75 och 100 mikrog/24 timmar, depotplåster).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ett depotplåster appliceras två gånger i veckan d.v.s. var 3:e eller 4:e dag.

Östrogenbrist symtom:

Estradot finns tillgängligt i fem styrkor: 25, 37,5, 50, 75, 100 mikrogram per 24 timmar. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Beroende på det kliniska svaret ska dosen anpassas individuellt. Om den valda dosen efter tre månader inte minskat symtomen på östrogenbrist kan dosen höjas. Vid symtom på överdos (t.ex. bröstömhet) ska dosen sänkas.

Osteoporosprofylax postmenopausalt:

Gäller styrkorna: 50, 75 och 100 mikrogram/24 timmar, depotplåster.

Behandlingen ska inledas med Estradot 50 mikrog/24 timmar, depotplåster.

Dosen kan anpassas individuellt med Estradot 50, 75 och 100 mikrog/24 timmar, depotplåster.

Allmänna instruktioner

Estradot depotplåster ges som kontinuerlig (oavbruten) behandling två gånger i veckan.

För kvinnor med kvarvarande uterus bör Estradot kombineras med ett gestagenpreparat godkänt som tillägg till östrogenbehandling i ett kontinuerligt sekventiellt doseringsschema: Östrogenet ges kontinuerligt.

Gestagen ges som tillägg i minst 12-14 dagar (eller fler) i varje 28-dagars cykel, (sekventiellt).

Endast i fall av tidigare diagnostiserad endometrios, ska kvinnor som är hysterektomerade rekommenderas tillägg av gestagen.

Kvinnor som inte behandlas med HRT, eller kvinnor som byter från annan kontinuerlig kombinerad HRT, kan påbörja behandlingen den dag som passar. Kvinnor som byter från behandling med sekventiell HRT ska påbörja behandlingen dagen efter att föregående behandlingscykel är avslutad.

Administreringsätt

Den självhäftande sidan av Estradot ska appliceras på en ren, torr hudyta på buken. ***Estradot får inte appliceras på bröstet.***

Estradot depotplåster ska bytas två gånger i veckan. Platsen för applicering av plåstret måste varieras, det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen. Hudytan där plåstret appliceras ska inte vara insmord, skadad eller irriterad. Undvik att applicera vid midjan då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna. Plåstret ska appliceras omedelbart efter öppnandet av förpackningen och avlägsnandet av skyddsplasten. Plåstret pressas fast ordentligt på huden med handflatan i ca 10 sekunder, för att säkerställa god fastsättning, särskilt runt kanterna.

Om plåstret skulle lossna och falla av kan samma plåster appliceras igen eller om nödvändigt applicera ett nytt plåster. I båda fallen ska det ursprungliga doseringsschemat följas. Plåstret kan vara kvar under bad.

Har kvinnan glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Fortsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att oregelbunden blödning och stänkeblödning uppträder.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli).
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).

- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats.
- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausal symptom ska HRT endast påbörjas om symptomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Estradot 25 och 37,5 mikrog/24 timmar, depotplåster är inte indicerade för osteoporosprofylax.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estradot:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för trombotisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie cancer hos

kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

För Estradot 75 och 100 mikrog/24 timmar, depotplåster har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte visats.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometriosis, om det finns kvarvarande endometriosis.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Balansen mellan risk och nytta bör noggrant övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslssjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

- Fall av anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, som utvecklats när som helst under estradiolbehandling och krävde akut medicinsk behandling, har rapporterats efter marknadsgodkännandet.

Angioödem

- Östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på angioödem, särskilt hos kvinnor med ärftligt angioödem.
- Patienter som utvecklar angioödem efter behandling med estradiol får inte behandlas med Estradot igen.

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras nogga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Kontaktsensibilisering kan förekomma vid alla topikala applikationer. Även om det är mycket sällsynt kan kvinnor utveckla kontaktsensibilisering mot något av innehållsämnen i plåstret och ska varnas för att svår hypersensibilisering kan inträffa vid fortsatt exponering för det orsakande ämnet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener (och gestagener) kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener (och gestagener).

Estradiol metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, varför samtidig administrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, erytromycin kan medföra en ökad exponering av estradiol.

Vid transdermal tillförsel undviks första-passage effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen (och gestagen) antas påverkas i mindre utsträckning än orala hormoner av andra enzyminducerande substanser.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling, t.ex. glukostoleranstest och sköldkörtelfunktionstest.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Estradot får inte användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estradot, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estradot får inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Estradot har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligast förekommande biverkan är mildt erytem på applikationsstället (16,6 %) samt lindrig klåda och utslag runt applikationsstället. Erytem runt applikationsstället noterades efter avlägsnandet av plåstret från huden.

Biverkningarna (Tabell 1) är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännande vid antingen Estradot- eller annan östrogenbehandling:

Tabell 1

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens*:	Bröstcancer.
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighet.
Mycket sällsynta:	Urtikaria, anafylaktisk reaktion.
Ingen känd frekvens*:	Anafylaktoid reaktion.
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta:	Nedsatt kolhydrattolerans.
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression, nervositet, affektlabilitet.
Sällsynta:	Libidoförändringar.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.

Vanliga:	Sömnsvärigheter.
Mindre vanliga:	Migrän, yrsel.
Sällsynta:	Parestesi.
Mycket sällsynta:	Korea.
Ögon	
Mycket sällsynta:	Överkänslighet för kontaktlinser.
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypertension.
Sällsynta:	Venös emboli.
Ingen känd frekvens*:	Emboli.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, dyspepsi, diarré, buksmärta, flatulens.
Mindre vanliga:	Kräkning.
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Kolelitiasis.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Reaktioner på applikationsstället**, erytem.
Vanliga:	Akne, utslag, torr hud, pruritus.
Mindre vanliga:	Missfärgning av huden.
Sällsynta:	Alopeci.
Mycket sällsynta:	Hudnekros, hirsutism.
Ingen känd frekvens*:	Angioödem, kontaktdermatit, kloasma.
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Vanliga:	Ryggvärk.
Sällsynta:	Myastena.
Ingen känd frekvens*:	Extremitetssmärta.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga:	Bröstspänning och värk, dysmenorré, menstruationsrubbingar.
Vanliga:	Bröstförstoring, menorrhagi, vaginal flytning, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometriehyperplasi.
Sällsynta:	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper.
Ingen känd frekvens*:	Fibrocystisk bröstsjukdom.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Värk, asteni, perifert ödem, viktfluktuationer.
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Transaminasökning.
Ingen känd frekvens*:	Onormala leverfunktionsvärden.

(*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(**) Reaktionen på applikationsstället innefattande lokal blödning, blåmärken, sveda, obehag, torrhet, eksem, ödem, erytem, inflammation, irritation, smärta, papler, parestesier, pruritus, utslag, missfärgning av huden, hudpigmentering, svullnad, urtikaria och vesikler.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

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

*Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Risikkvot (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod* (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

CI = konfidensintervall

* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer.

Risken för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

CI = konfidensintervall

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

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

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och haemorragisk stroke

Andra biverkningar som har rapporterats i association med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom.
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura.
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering är osannolik på grund av administreringssättet. Vanligaste symtomen på överdosering är bröstspänningar och/eller vaginalblödning. Vid dessa symtom ska sänkning av dosen övervägas. Symtomen på överdosering kan snabbt åtgärdas genom att avlägsna plåstret från huden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Östrogen - systemisk effekt, ATC-kod: G03CA03.

Den aktiva substansen i Estradot, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

- Lindring av symtom på östrogenbrist:
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
- Osteoporosprofylax (gäller styrkorna 50, 75 och 100 mikrogram/24 timmar, depotplåster enbart):
 - Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.
 - Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Med transdermal administrering av estradiol kan terapeutiska koncentrationer nås med en lägre dos estradiol än vad som krävs vid oral administrering, plasmanivåerna av östron och dess konjugat är lägre vid transdermal administrering.

Vid studier på postmenopausala kvinnor som behandlats med Estradot 25, 37,5, 50 mikrog/24 timmar, depotplåster respektive 100 mikrog/24 timmar depotplåster, uppmättes högsta serumnivån (C_{max}) till i genomsnitt 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml respektive 95-105 pg/ml. Linjär farmakokinetik har visats för estradiol efter transdermal administrering.

Vid steady state, efter upprepad administrering av Estradot 50 mikrog/24 timmar depotplåster, var C_{max} och C_{min} -nivåerna 57 och 28 pg/ml för estradiol respektive 42 och 31 pg/ml för östron.

Distribution

Estradiol är till mer än 50 % bundet till plasmaproteiner som sexualhormonbindande globulin och albumin. Endast 2 % är fritt och biologiskt aktivt.

Biotransformation/Metabolism

Transdermalt tillfört estradiol metaboliseras på samma sätt som endogent estradiol. Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern till östron, därefter till östriol, epiöstriol och katekolöstrogener, vilka senare konjugeras till sulfater och glukuronider. Cytokrom 450 isoformerna CYP1A2 och CYP3A4 katalyserar hydroxyleringen av estradiol genom att bilda östriol. Östriol glukuronideras av UGT1A1 och UGT2B7 hos människa. Estradiolmetaboliterna undergår också enterohepatisk cirkulation.

Eliminering

Estradiol utsöndras i urinen som sulfat och glukuronidestrar tillsammans med en liten mängd estradiol och flera andra metaboliter. Endast en mindre del utsöndras via feces. Då estradiol har en kort halveringstid (ca en timme), når serumkoncentrationen av estradiol och östron sin ursprungsnivå inom 24 timmar efter borttagandet av plåstret.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilen för estradiol är väl känd. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever, samt även frekvensen av lymfoida och hypofystrumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftmassa:

- akrylhäftmassa,
- silikonhäftmassa,
- oleylalkohol,
- dipropylenglykol,
- povidon (E1201).

Plåsterfilm:

- etylen/vinylacetatsampolymer och vinylidenklorid/metylakrylatsampolymerlaminat.

Skyddsfilm:

- polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen (kuvert och kartong).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje Estradot plåster är individuellt förseglat i ett aluminium laminat kuvert.

Depotplåstren kan tillhandahållas i förpackningar av 2, 8, 24 och 26 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Använt plåster ska vikas ihop med den självhäftande sidan inåt och förvaras på ett säkert sätt så att barn inte kommer åt plåstret. Använt eller ej använt depotplåster ska kasseras enligt gällande anvisningar, eller återlämna de till apotek, helst i originalförpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Estradot depotplåster 25 mikrog/24 timmar: 19049

Estradot depotplåster 37,5 mikrog/24 timmar: 16729

Estradot depotplåster 50 mikrog/24 timmar: 16730

Estradot depotplåster 75 mikrog/24 timmar: 16731

Estradot depotplåster 100 mikrog/24 timmar: 16732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Estradot depotplåster 25 mikrog/24 timmar

Datum för det första godkännandet: 17.5.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 31.7.2006

Estradot depotplåster 37,5; 50, 75 och 100 mikrog/24 timmar:

Datum för det första godkännandet: 17.12.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 31.7.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2020