

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sequidot depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Faasi I

Jokainen 5 cm² laastari sisältää estradiolihemihydraattia vastaten 0,78 mg estradiolia. Laastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.

Faasi II

Jokainen 16 cm² laastari sisältää estradiolihemihydraattia vastaten 0,51 mg estradiolia ja 4,80 mg noretisteroniasetaattia. Laastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia ja 250 mikrogrammaa noretisteroniasetaattia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Faasi I

Läpikuultava suorakaiteen muotoinen laastari, jossa on pyöristetyt kulmat. Toista puolta peittää polymeeritaustakalvo ja toista puolta liimapinta, joka vapauttaa vaikuttavan aineen. Laastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin kuoriin.

Faasi II

Läpikuultava pyöreä laastari, jonka toista puolta peittää läpikuultava polymeeritaustakalvo ja toista puolta liimapinta, joka vapauttaa vaikuttavan aineen. Laastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin kuoriin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vaihdevuosi-ikäisten naisten estrogeenipuutosoireiden hormonikorvaushoitoon.
- Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi (ks. lisäksi kohta 4.4).

Hoito on tarkoitettu naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 6 kuukautta.

Kokemuksia yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on niukasti.

4.2 Annostus ja antotapa

Sequidot on transdermaaliseen käyttöön tarkoitettu jaksottainen yhdistelmähormonikorvaushoito. Yksi Sequidotin hoitosykli koostuu neljästä Faasi I depotlaastarista, joita seuraa 4 Faasi II depotlaastaria.

Hoito aloitetaan Faasin I laastarilla. Seuraava hoitosykli tulee aloittaa välittömästi viimeisen Faasi II laastarin poistamisen jälkeen.

Vaihdevuosisoireiden hoitoa aloitettaessa ja ylläpito-hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja lyhintä hoidon kestoa (ks. myös kohta 4.4).

Hoidon aloitus

Vaihdevuosi-ikäisille naisille, jotka eivät ennestään saa estrogeeni-progestiinihoitoa, voidaan hoito aloittaa minä tahansa sopivana ajankohtana.

Meneillään olevasta jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidosta voidaan siirtyä suoraan Sequidot depotlaastariin.

Jos nainen käyttää syklistä tai jaksottaista estrogeeni-progestiinihoitoa, tulee meneillään oleva hoitajakso viedä loppuun ennen kuin siirrytään Sequidot depotlaastariin. Sopiva aika aloittaa hoito Sequidot depotlaastarilla on ensimmäinen tyhjennysvuotopäivä.

Yleisohjeita

Faasi I depotlaastari kiinnitetään vatsan iholle 3-4 päivän välein 14 ensimmäisenä päivänä 28 päivää kestävä hoitosyklin aikana. Tämän jälkeen Faasi II depotlaastari kiinnitetään vatsan iholle 3-4 päivän välein 28 päivän hoitosyklin jäljellä olevien 14 päivän ajan.

Naisille tulee kertoa, että kuukausittaista verenvuotoa yleensä esiintyy.

Antotapa

Depotlaastari tulee kiinnittää vatsan iholle. Sitä ei koskaan saa kiinnittää rintoihin eikä rintojen lähelle. Laastari on kiinnitettävä huolellisesti. Se laitetaan puhtaaseen, kuivaan kohtaan vatsan iholle. Iho ei saa olla haavainen, ärtynyt, eikä rasvainen (ts. laastarin yhteydessä ei pidä käyttää kosteusvoidetta, lotionia eikä öljyä). Kiinnittämistä vyötärön alueelle on vältettävä, koska tiukka vaatetus voi hangata laastarin irti.

Kiinnityskohtaa on vaihdeltava siten, että samaa kiinnityskohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan viikon kuluttua.

Kuoren avaamisen jälkeen puolet suojakalvosta poistetaan koskettamatta laastarin liimapintaa sormin. Depotlaastari tulee kiinnittää iholle heti. Toinen puolikas suojakalvosta poistetaan ja depotlaastaria painetaan kämmenellä tiukasti ihoa vasten vähintään 10 sekunnin ajan ja silitetään huolellisesti reunoja kohti.

Potilaita tulee neuvoa noudattamaan huolellisuutta kylvyn ja muiden toimien aikana ettei laastari irtoa. Potilaita tulee myös neuvoa, että jos laastari irtoaa (rankan fyysisen aktiviteetin, voimakkaan hikoilun tai tiukkojen vaatteiden hankauksen vuoksi), sama laastari voidaan kiinnittää uudelleen toiseen kohtaan. Tämän jälkeen potilaiden tulee jatkaa alkuperäistä hoitoa, ts. laastari vaihdetaan samoina päivinä kuin ennenkin.

Potilaita tulee neuvoa, että laastarin ollessa paikallaan sitä ei pidä altistaa pitkiksi ajoiksi auringolle.

Jos potilas 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 oireiden uudelleenilmaantumisen, epäsäännöllisten vuotojen ja tiputtelun todennäköisyyttä.

Jos iholle jää liima-ainetta laastarin poistamisen jälkeen, ihoa voidaan hieroa varovasti öljypohjaisella emulsiovoiteella tai lotionilla tahmean aineen poistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Todettu tai epäilty pahanlaatuinen estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumin syöpä)
- Selvittämättömästä syystä johtuva genitaalialueen verenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Aikaisempi tai tämänhetkinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Tiedossa oleva trombofiilinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos; ks. kohta 4.4)
- Viimeaikainen tai tämänhetkinen valtimotromboembolinen sairaus (esim. angina, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, kuten dipropyleeniglykolille (voi aiheuttaa ihoärsytystä)
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Näyttö ennenaikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on rajoittunutta. Nuorehkoilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa heillä olla suotuisampi kuin jo vähän iäkkäämmillä naisilla.

Tutkimukset ja seuranta

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen keskeytyksen jälkeen, tulee selvittää naisen ja hänen sukunsa lääketieteellinen tausta. Naiselle tulee tehdä lääkärintarkastus (mukaan lukien gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) huomioiden naisen ja hänen sukunsa lääketieteellinen tausta, sekä valmisteeseen liittyvät vasta-aiheet ja varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hoidon aikana suositetaan toistuvia kontroleja, joiden tiheys ja menetelmät sovitetaan yksilöllisesti potilaan mukaan. Naisia tulee neuvoa, minkälaisista rinnoissa tapahtuvista muutoksista tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. "rintasyöpä" alla). Tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamiset (esim. mammografia), tulee tehdä hyväksytyin seulontatutkimuksia koskevan nykyisen käytännön mukaisesti naisen yksilöllinen lääketieteellinen tilanne huomioon ottaen.

Seurantaa vaativat tilat

Jos naisella on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista, tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, tulee potilasta seurata huolellisesti. On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Sequidot-hoidon aikana, erityisesti:

- Leiomyoomat (kohdun sileälihaskasvaimet) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijä, esim. ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövälle
- Kohonnut verenpaine
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon voi liittyä tai voi olla liittymättä verisuonikomplikaatioita
- Sappikivitauti
- Migreeni tai vaikea päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus (SLE)
- Aiempi endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Seuraavat tilat vaativat hoidon välitöntä keskeyttämistä:

Hoidon tulee keskeyttää, jos vasta-aiheita havaitaan sekä seuraavissa tiloissa:

- Keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen ensimmäistä kertaa
- Raskaus

Endometriumien liikakasvu ja karsinoma

Pitkään jatkunut pelkkä estrogeenihoito lisää endometriumien liikakasvun ja syövän riskiä naisilla, joiden kohtu on tallella. Endometriumien syöpäriski pelkkää estrogeeniä käyttävillä naisilla vaihtelee hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen kaksinkertaisesta aina 12-kertaiseen saakka verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeeniä (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen syöpäriski voi säilyä kohonneena ainakin 10 vuoden ajan.

Progesteriinin lisääminen vähintään 12 päivän ajaksi per kuukausi / 28 vuorokauden sykli tai jatkuvan estrogeeni-progesteriiniyhdistelmähoidon käyttö ehkäisee pelkkään estrogeeniä sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää lisäriskiä syövän synnylle naisilla, joilla on kohtu tallella.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä hoidon alkukuukausina. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu uusiutuu hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, on vuodon syy tutkittava ja otettava mahdollisesti myös endometriumien biopsia endometriumien pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

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

Estrogeeniä ja progesteriiniä sisältävä yhdistelmähoito:

- Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa (Women's Health Initiative Study) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenevan estrogeeni-progesteriiniyhdistelmähoitoa 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 estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on pääosin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progesteriinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyyseistä 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-progesteriinihoito, suurentaa mammografia kuvien tiheyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyyseistä epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeeniä sisältäviä tai estrogeenin ja progesteriinin 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 1,3 - 3 -kertainen laskimotromboembolian (eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian) kehittymisriski. Tällaisten tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisenä hormonikorvaushoidon käyttövuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Yleisesti tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaustoimenpiteet, pitkäaikainen liikkumattomuus (vuodelepo), vaikea lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) sekä syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboembolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.
- Potilailla, joilla on todettu tromboositaipumus, on suurentunut laskimotromboembolian riski, ja hormonikorvaushoito saattaa suurentaa tätä riskiä. Hormonikorvaushoito on siten vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).
- Jo ennestään jatkuvaa antikoagulanttihoitoa käyttävien naisten kohdalla tulee hormonikorvaushoidon hyödyn ja riskin suhde arvioida huolellisesti.
- Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, tulee ennaltaehkäiseviä keinoja leikkauksenjälkeisen laskimotromboembolian estämiseksi harkita. Jos suunniteltua (elektiivistä) leikkausta tiedetään seuraavan pitkä liikkumattomuus (vuodelepo), suositellaan hormonikorvaushoidon tilapäistä lopettamista noin 4 - 6 viikkoa ennen toimenpidettä. Hoitoa ei tule käynnistää uudelleen, ennen kuin nainen on täysin liikuntakykyinen.
- Naisille, joiden omassa anamneesissa ei ole laskimotromboemboliaa, mutta joiden ensimmäisen asteen lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontatutkimuksia sen jälkeen, kun tällaisten tutkimusten rajoitukset on keskusteltu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoidon aloitus on vasta-aiheista, jos tutkimuksissa havaitaan jokin trombofilinen häiriö ja naisen lähisukulaisella on ollut tromboosi, tai jos havaittu häiriö on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).
- Jos laskimotromboosi kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, on lääkitys lopetettava. Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriinsä heti, jos mahdollisia tromboembolian oireita ilmenee (esim. säären kivulias turvotus, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

- Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa saavilla, sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Riski sairastua sepelvaltimotautiin on hieman tavallista suurempi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon aikana. Lähtötilanteessa sepelvaltimotautiin sairastumisen riski on vahvasti riippuvainen potilaan iästä. Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidosta aiheutuvat lisätapaukset jäävät hyvin vähäisiksi terveillä, lähellä vaihdevuosi-ikää olevilla naisilla, mutta lisätapausten määrä suurenee potilaan iän karttuessa.

Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimustiedot eivät viittaa sepelvaltimotautiriskin suurenemiseen pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla, joiden kohtu on poistettu.

Iskeeminen aivoinfarkti

- Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktirisikin suureneminen. Suhteellinen riski ei muutu potilaan iän tai vaihdevuosista kuluneen

ajan myötä. Lähtötilanteen aivoinfarktiriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen potilaan iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

Hypotyreoosi

- Kilpirauhashormonihoitoa tarvitsevien potilaiden kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisin välein hormonikorvaushoidon ajan, jotta pystyttäisiin varmistumaan hyväksyttävissä pitoisuusrajoissa pysyvistä kilpirauhashormonitasoista.

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

- Estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita etenkin perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, joten sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia, jotka saavat estrogeenikorvaushoitoa tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa, on seurattava huolellisesti. Näillä naisilla on oraalisen estrogeenihoidon yhteydessä kuvattu joitakin tapauksia, joissa plasman triglyseridiarvojen huomattava nousu on johtanut haimatulehduksen kehittymiseen.

- Estrogeenit suurentavat tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta, johtaen kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen verenkierrossa, mitattuna proteiiniin sitoutuneena jodina, 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 kortikosteroideja 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 dementiariskin lisääntymisestä on olemassa jonkin verran näyttöä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmähormonikorvaushoidon tai pelkkää estrogeenia käsittävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.
- 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 indusoivien lääkkeiden, kuten kouristuksia estävien lääkkeiden (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeiden (rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini ja efavirentsi) samanaikainen käyttö saattaa kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Vaikka ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri ovat voimakkaita inhibiittoreita, niillä on metaboliaa kiihdyttäviä vaikutuksia kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

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 hoidon 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 saattaa vaikuttaa tiettyjen laboratoriokokeiden, kuten esim. glukoosin sietokykyä tai kilpirauhasen toimintaa koskevien testien, tuloksiin.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Sequidotia ei tule käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Sequidot depotlaastarihoidon aikana, on hoito keskeytettävä välittömästi.

Rajallisella määrällä naisia, jotka ovat altistuneet raskauden aikana noretisteroniasetaatille, tutkimustulokset eivät ole osoittaneet noretisteroniasetaatilla olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön. Suun kautta annosteltavissa ehkäisyvalmisteissa ja hormonikorvaushoitovalmisteissa tavallisesti käytettyjä annoksia suuremmilla annoksilla on havaittu naispuolisten sikiöiden maskulinisointumista.

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

Imetys

Sequidot depotlaastaria ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Noin kolmanneksen Sequidot-hoitoa käyttävistä naisista voidaan odottaa kokevan haittavaikutuksia. Tavallisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia ovat rintojen pingottuneisuus ja kipu (31 %), laastarin kiinnityskohdan reaktiot (20 %, tavallisimmin lievä ihon punoitus), dysmenorrea (19 %), epäsäännöllinen vuoto (16 %) ja päänsärky (10 %).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

Taulukko 1:

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<i>Elinryhmä (MedDRA-luokituksen mukaan)</i>	<i>Hyvin yleiset haittavaikutukset ($\geq 1/10$)</i>	<i>Yleiset haittavaikutukset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Melko harvinaiset haittavaikutukset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)</i>	<i>Harvinaiset haittavaikutukset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)</i>	<i>Hyvin harvinaiset haittavaikutukset ($< 1/10\,000$)</i>	<i>Yleisyys tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden</i>
--	---	--	--	--	--	--

						arviointiin)
Immuuni-järjestelmä				yliherkkyys-reaktiot		anafylaktiset reaktiot, anafylaktoidiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					heikentynyt hiilihydraattien sietokyky	
Psyykkiset häiriöt		masennus, hermostuneisuus, mielialan vaihtelut		libidoon liittyvät häiriöt		
Hermosto	päänsärky	unettomuus	migreeni, huimaus	parestesiat	korea	
Silmät					piilolinssien käyttöön liittyvät vaikeudet/sopimattomuus	
Verisuonisto			hypertensio	laskimoemboliat		suonikohjut*
Ruoansulatus-elimistö		pahoinvointi, ripuli, dyspepsia, vatsakivut, vatsan pullotus	oksentelu			
Maksa ja sappi				sappirakkoon liittyvät häiriöt, sappikivitauti	kolestaattinen ikterus	
Iho ja ihonalainen kudosis	reaktiot laastarin kiinnityskohdassa †, eryteema	akne, ihottuma, kutina, kuiva iho	ihon värjäytyminen	alopesia	hirsutismi, ihokuolio	kosketus-ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu		myastenia		raajakivut*
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen pingottuneisuus ja kipu, kivuliaat kuukautiset, kuukautishäiriöt	rintojen turvotus, runsaat kuukautiset, emätinvuodot, epäsäännölliset verenvuodot emättimestä, kohdun kouristelut, emätintulehdus, endometriumin liikakasvu		hyvänlaatuiset kohtulihaskasvaimet, kystat munanjohtimissa, servikaaliset polyypit		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu, voimattomuus, perifeerinen turvotus, painon nousu				
Tutkimukset			kohonneet transaminaasi-arvot			

* = Raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

† = Laastarin kiinnityskohdan reaktioita ovat paikallinen verenvuoto, mustelma, polttava tunne, epämukavuus, kuivuus, ekseema, edeema, eryteema, tulehdus, ärsytys, kipu, näppylät, parestesiat, kutina, ihottuma, ihon värjäytymä, ihopigmentaatio, turvotus, urtikaria ja rakkulat.

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpädiagnoosiriskin on raportoitu enimmillään kaksinkertaistuneen naisilla, jotka ovat saaneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.

- Pelkkää estrogeenihoitoa käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu lääkehoidon 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 hormonikorvaushoitoa (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 hormonikorvaushoitoa (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

Ikähaarukka (vuosina)	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			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

‡ Kun analyysi rajoitettiin koskemaan naisia, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ensimmäisten viiden vuoden hoidon aikana ei havaittu minkäänlaista riskin

suurenemista. Viiden vuoden hoidon jälkeen jatkuneen hoidon yhteydessä riski sen sijaan oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.

* WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu. Tällöin rintasyöpäriski ei suurentunut.

Endometriumien syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Endometriumien syövän riski on noin viisi tapausta tuhatta sellaista naista kohti, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa ja joilla on kohtu tallella.

Pelkkää estrogeenia käsittävän hormonikorvaushoidon käyttöä ei suositella naisille, joiden kohtu on tallella, sillä tämä lisää endometriumien syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Pelkkää estrogeenia käsittävän hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumien syöpäriskin on epidemiologisissa tutkimuksissa raportoitu kasvaneen 5 - 55 lisätapauksella tuhatta 50 - 65-vuotiaista naista kohden.

Progestiinin lisääminen pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohden voi ehkäistä tätä suurentunutta syöpäriskiä. Million Women Study -tutkimuksessa yhdistelmähormonikorvaushoidon (jatkuvan tai jaksottaisen) käyttö ei lisännyt endometriumien 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-analysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3 - 3-kertaisesti suurentunut suhteellinen riski laskimotromboemboolian synnylle, eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian ilmaantumiselle. Tällaiset tapaukset ovat todennäköisimpiä ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimuksen tulokset esitetään alla:

WHI-tutkimukset – Laskimotromboemboolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n 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 suoritettu naisilla, joiden kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

- Riski sairastua sepelvaltimotautiin on hieman tavallista suurempi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä, yli 60-vuotiailla naisilla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivoinfarktin riski

- Pelkkää estrogeenia tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmää käsittävään hoitoon liittyy enimmillään 1,5-kertaisesti suurentunut iskeemisen aivoinfarktin riski. Aivoverenvuotoriski ei sen sijaan kasva hormonikorvaushoidon yhteydessä.
- Tämä suhteellinen aivohalvauksen riski ei riipu potilaan iästä eikä hoidon kestosta. Lähtötilanteen riski on kuitenkin voimakkaasti potilaan iästä riippuvainen, joten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä myös hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4).

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

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Tapausten lisäys 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden/5 vuotta
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Aivoinfarkti- ja aivoverenvuototapauksia ei eroteltu toisistaan

Muita estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia ovat:

- Sappirakon sairaus
- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: maksaläiskät, eryteema multiforme, eryteema nodosum, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4)
- Kuivat silmät
- Muutokset kyynelkalvon koostumuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Antotavasta johtuen estradiolin tai noretisteronin yliannostus on epätodennäköinen. Jos yliannostuksen oireita ilmaantuu, on depotlaastari poistettava. Oraalisen estrogeeniyliannostuksen oireet ovat rintojen aristus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiiniyliannostus voi aiheuttaa masennusta, väsymystä, aknea ja hirsutismia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, noretisteroni ja estrogeeni, ATC-koodi: G03FB05

Vaikuttava aine estradiolihemihydraatti, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa estrogeenituotannon vähenemistä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit ehkäisevät vaihdevuosisien tai munasarjojen poistamisen jälkeistä luukatoa.

Koska estrogeenit lisäävät kohdun limakalvon kasvua, ne suurentavat yksin käytettynä endometriumien liikakasvun ja syövän riskiä. Progestiinin, noretisteroniasetaatin, liittäminen estrogeenihoitoon pienentää estrogeenien käytöstä johtuvaa endometriumien liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu.

Tiedot kliinisistä tutkimuksista

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievitys ja verenvuotoprofiili
Vaihdevuosisioireet lievittyivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Säännöllistä tyhjennysvuotoa ilmeni 64 % naisista 11 Sequidot-hoitosyklin jälkeen. Epäsäännöllistä verenvuotoa ja/tai tiputtelua raportoitiin 28 % ja amenorreaa 8 % naisista.

- Osteoporoosin esto

Vaihdevuosisien estrogeenivajaukseen liittyy luun vaihtuvuuden lisääntyminen ja luun massan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annosriippuvainen. Suojaava vaikutus näyttää kestävän niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luun massa pienenee samalle tasolle kuin sellaisilla naisilla, jotka eivät ole lääkitystä saaneet.

WHI-tutkimuksesta ja meta-analyysitutkimuksista saadut tulokset osoittavat, että tämänhetkinen hormonikorvaushoito yksinään tai progestiinin kanssa yhdistelmähoitona - annettuna pääasiallisesti terveille naisille - 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.

Kaksi vuotta jatkuneen Sequidot-hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheys oli suurentunut $5,53 \% \pm 0,63 \%$ (keskiarvo \pm keskihajonta). Lantion alueen luun mineraalitiheys säilyi muuttumattomana tai suureni 95 % naisista hoidon aikana. Sequidot vaikutti myös lonkan luun mineraalitiheyteen. Kahden vuoden hoidon jälkeen luun mineraalitiheys oli suurentunut $3,07 \% \pm 0,64 \%$ (keskiarvo \pm keskihajonta) reisiluun kaulassa ja $3,12 \% \pm 0,46 \%$ (keskiarvo \pm keskihajonta) koko lonkassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon kautta annettuna estradioli välttää maksan ensikierron metabolian, jonka kohteeksi estrogeeni suun kautta otettuna joutuu.

Estradioli

Sequidot-depotlaastarin käytöllä saavutettavat seerumin estradiolipitoisuudet ja estronin/estradiolin suhde ovat samaa luokkaa kuin vaihdevuosi-ikää lähestyvillä naisilla munarakkulan kypsytymisen alkuvaiheesta (estradioli > 40 pg/ml) sen puoliväliin. Nämä piirteet säilyvät koko 84-96 tuntia kestävästä laastarin käytön ajan. Estalis Sequi Faasi I laastarin (50/0 mikrogrammaa/pv), joka on biologisesti samanarvoinen kuin Sequidot Faasi I laastari, jatkuva jaksottainen käyttö sai aikaan seerumin vakaan tilan estradiolipitoisuudeksi (C_{max}) 71 pg/ml ja keskimääräiseksi seerumin estradiolipitoisuudeksi (C_{avg}) 51 pg/ml. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen seerumin estradiolipitoisuus (minipitoisuus) oli 41 pg/ml.

Sequidot Faasi II laastarin (50/250 mikrogrammaa/pv) jatkuva jaksottainen käyttö sai aikaan seerumin vakaan tilan estradiolipitoisuudeksi (C_{max}) 71 pg/ml ja keskimääräiseksi seerumin estradiolipitoisuudeksi (C_{avg}) 52 pg/ml. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen seerumin estradiolipitoisuus (minipitoisuus) oli 46 pg/ml.

Noretisteroniasetaatti

Sequidot-laastarin jatkuva jaksottainen käyttö sai aikaan seerumin vakaan tilan (C_{max}) noretisteronipitoisuudeksi 1060 pg/ml ja keskimääräiseksi seerumin noretisteronipitoisuudeksi (C_{avg})

832 pg/ml. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen seerumin noretisteronipitoisuus (minimipitoisuus) oli 681 pg/ml.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Estradioli

Estradiolilla on lyhyt eliminaation puoliintumisaika, noin 2-3 tuntia, ja siksi pitoisuus seerumissa laskee nopeasti laastarin poistamisen jälkeen. Laastarin poistamisen jälkeen estradiolin pitoisuus seerumissa palaa vaihdevuosisotasolle (< 20 pg/ml) 4-8 tunnissa.

Noretisteroni

Noretisteronin eliminaation puoliintumisajaksi on ilmoitettu 6-8 tuntia. Laastarin poistamisen jälkeen noretisteronin pitoisuus seerumissa laskee nopeasti ja on alle < 50 pg/ml 48 tunnin sisällä.

Seerumin estradiolin ja noretisteronin minimaaliset pitoisuusvaihtelut osoittavat, että niiden vapautuminen koko käytön aikana on tasaista.

Estradiolin tai noretisteronin kumuloitumista verenkiertoon toistuvassa käytössä ei tapahdu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estradiolin ja noretisteronin toksisuusprofiilit tunnetaan hyvin. Pitkäkestoinen ja jatkuva luonnollisten sekä synteettisten estrogeenien anto tietyille eläinlajeille lisää karsinoomien esiintyvyyttä eläinten rintarauhasissa, kohdussa, kohdunkaulassa, vaginassa, kiveksissä ja maksassa. Pitkäkestoinen ja jatkuva noretisteronin käyttö lisää hypofyyysi- ja munasarjakasvainten esiintyvyyttä tiettyjen eläinlajien naarailla, ja maksa- sekä rintarauhasvainten esiintyvyyttä uroksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Faasi I

Liimakerros:

Akryyli- ja silikoniliimapinta

Oleyylialkoholi

Dipropyleeniglykoli

Povidoni (E1201)

Taustakalvo:

Etyleeni/vinyliasetaattikopolymeeri- ja vinylideenikloridi/metyyliakrylaattikopolymeerilaminaatti

Suojakalvo:

fluoropolymeeripäällysteinen polyesterikalvo

Faasi II

Liimakerros:

Akryyli- ja silikoniliimapinta

Povidoni (E1201)

Öljyhappo

Dipropyleeniglykoli

Taustakalvo:

Polyesterikalvo

Suojakalvo:

Fluoropolymeeripäällysteinen polyesterikalvo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta; 18 kuukautta säilytettäessä jääkaapissa (2 - 8 °C) sekä 6 kuukautta alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Potilaalle toimittamisen jälkeen Sequidot voidaan säilyttää alle 25 °C korkeintaan 6 kuukauden ajan.

Säilytä alkuperäisessä (saumatussa) kuoressa. Laastarit tulee käyttää heti kuoren avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Depotlaastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin paperi/polyetyleenikuoriin.

Kuoret on pakattu pahvikoteloihin, joissa on 8 laastaria (4 Faasi I ja 4 Faasi II laastaria) tai 24 laastaria (12 Faasi I laastaria ja 12 Faasi II laastaria).

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, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22301

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.5.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sequidot depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fas I

Varje plåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,78 mg estradiol och frisätter 50 mikrogram estradiol / 24 timmar. Varje plåster är 5 cm².

Fas II

Varje plåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol samt 4,80 mg noretisteronacetat och frisätter 50 mikrogram estradiol respektive 250 mikrogram noretisteronacetat / 24 timmar. Varje plåster är 16 cm².

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Fas I

Rektangulärt halvgenomskinligt plåster med rundade hörn, där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

Fas II

Runt halvgenomskinligt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

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 (se även avsnitt 4.4).

Behandlingen är avsedd för kvinnor med minst 6 månader sedan senaste menstruation.

Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sequidot är en kontinuerlig sekventiell beredning för transdermal användning. En behandlingscykel består av 4 plåster Fas I följt av 4 plåster Fas II.

Behandlingen påbörjas med Fas I plåstret. Nästa behandlingscykel påbörjas omedelbart efter att det sista plåstret Fas II avlägsnats.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Terapiinsättning

Behandlingen kan sättas in närhelst det passar till de flesta kvinnor efter menopaus, som inte får annan östrogenbehandling.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Sequidot direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagen-terapi ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Sequidot Fas I påbörjas. Första dagen av en bortfallsblödning är lämplig tidpunkt att påbörja behandling med Sequidot.

Allmänna instruktioner

Fas I plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag under de första 14 dagarna av en 28 dagars cykel. Därefter appliceras Fas II plåster på buken var 3:e eller var 4:e dag under de återstående 14 dagarna i cykeln. Kvinnan bör upplysas om att en månatlig blödning vanligtvis förekommer.

Administreringssätt

Plåstret bör appliceras på buken och får aldrig appliceras på eller i närheten av bröstet.

Plåstret fästs omsorgsfullt på en ren och torr hudyta som inte är skadad eller irriterad. Hudytan får inte vara fet dvs. plåstret ska inte användas tillsammans med fuktkräm, hudlotion eller hudolja. Midjelinjen bör undvikas eftersom tätt åtsittande klädesplagg kan skava av plåstret.

Plåstren får inte appliceras två gånger i följd på samma ställe. Det bör gå minst 1 vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att ett kuvert med plåster öppnats, avlägsnas halva skyddsfilmerna utan att sidan med klister vidrörs med fingrarna. Plåstret fästs omedelbart på hudytan. Därefter avlägsnas den andra halvan av skyddsfilmerna och plåstret pressas fast genom att trycka med handflatan i minst 10 sekunder. Avslutningsvis pressas kanterna ned omsorgsfullt.

Försiktighet bör iakttas vid bad eller andra aktiviteter så att plåstret inte lossnar.

Om plåstret faller av (t.ex. efter ansträngande fysisk aktivitet, ymnig svettning eller friktion från tätt åtsittande klädesplagg) kan samma plåster appliceras igen på en annan hudyta. Det ursprungliga doseringsschemat följs därefter; dvs. bytesdagen ändras ej.

När plåstret applicerats på huden bör det inte utsättas för solljus under någon längre tid.

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 postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Om häftmassa skulle finnas kvar på huden efter att plåstret avlägsnats bör man gnugga området försiktigt med en oljebaserad hudkräm eller lotion för att ta bort rester av häftmassan.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende tumör (t.ex. endometriecancer)

- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina eller hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, som t.ex. dipropylenglykol (kan orsaka hudirritation)
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen 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.

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 avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet.

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 Sequidot.

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk 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
- Otokleros

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.

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.

Bröstcancer

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

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative 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 belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-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 åderbräck i samband med VTE.
- Patienter med kända trombofila 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 noga 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 trombofila 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).

Kranskärllsjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

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

Hypotyroidism

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoidhormon bör regelbundet kontrolleras avseende tyreoidafunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoidhormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

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

Angioödem

- Östrogen kan orsaka eller förvärra symtomen på angioödem, särskilt hos kvinnor med ärftligt angioödem.

Andra tillstånd

Östrogen kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

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.

- Östrogen 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 östrogen och gestagen kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytochrom 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, telaprevir 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 östrogen och gestagen.

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 peroralt intagna hormoner av andra enzyminducerande substanser.

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Sequidot är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling, ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteronacetat, tyder inte på några fosterskadande effekter. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och HRT-beredningar har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen och gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Sequidot är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor behandlade med Sequidot kan förvänta sig biverkningar. Vanligast rapporterade biverkan är bröstspänningar och smärta i bröstet (31%), reaktioner på applikationsstället (20% vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19%), oregelbundna blödningar (16%) och huvudvärk (10%).

Följande biverkningar har observerats:

Tabell 1:

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Organsystem (MedDRA SOC nivå)</i>	<i>Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</i>	<i>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</i>	<i>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>					Nedsatt kolhydrattolerans	Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Psykiska störningar</i>		Depression, nervositet, affektlabilitet		Libidoförändringar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Sömnsvårigheter	Migrän, yrsel	Parestesi	Korea	
<i>Ögon</i>					Överkänslighet för	

					kontaktlinser	
<i>Blodkärl</i>			Förhöjt blodtryck	Venös emboli		Åderbräck*
<i>Magtarmkanalen</i>		Illamående, diarré, dyspepsi, buksmärta, flatulens	Kräkning			
<i>Lever och gallvägar</i>				Gallblåsesjukdom, kolelitiasis	Kolestatisk gulsot	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Reaktioner på applikationsstället†, erytem	Akne, utslag, pruritus, torr hud	Missfärgning av huden	Alopeci	Hirsutism, hudnekros	Kontaktdermatit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggvärk		Myasteni		Extremitets-smärta*
<i>Reproduktionsorgan och bröstörtel</i>	Bröstspänning och värk, dysmenorré, menstruationsrubbing	Bröstförstoring, menorrhagi, vaginal flytning*, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometrie-hyperplasi		Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Värk, asteni, perifert ödem, viktökning				
<i>Undersökningar</i>			Transaminasökning			

(*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(†) Reaktioner 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 en 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerad östrogen-gestagenbehandling			
50	13,3	1,6	8,0

* Tagen 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

* Tagen 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

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

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

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av 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 1 000 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 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 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 kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärlssjukdom 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*⁵ över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1000 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 behandling 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)
- Torra ögon
- Förändring i tårffilmens komposition.

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

På grund av administrerings sättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska depotplåstret avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är bröstspänningar, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser av gestagener kan leda till nedstämdhet, trötthet, akne och hirsutism.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener, sekvenspreparat, noretisteron och östrogen. ATC-kod: G03FB05

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

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Tillägg av noretisteronacetat, ett gestagen, reducerar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster
Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor. Efter 11 behandlingscykler med Sequidot fick 64% av kvinnorna regelbundna bortfallsblödningar. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades hos 28% och amenorré hos 8%.

- Osteoporosprofylax

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.

Efter två års behandling med Sequidot hade BMD i ländryggen ökat med $5,53\% \pm 0,63\%$ (medelvärde \pm SD). 95,0% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen. Sequidot hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter två år var $3,07\% \pm 0,64\%$ (medelvärde \pm SD) i lårbenshalsen och $3,12\% \pm 0,46\%$ (medelvärde \pm SD) i hela höften.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Transdermalt administrerat estradiol undgår den första passage-effekt som ses med oralt administrerade östrogenprodukter.

Estradiol

Sequidot depotplåster ger serumnivåer av estradiol och estron/estradiolkvoter inom det område som normalt ses hos premenopausala kvinnor i tidig (estradiol > 40 pg/ml) till intermediär follikelfas. Dessa karaktäristika upprätthålls under en hel användningsperiod, 84-96 timmar. Upprepad applicering av Estalis Sekvens fas I (50/0 mikrogram/dag) depotplåster, som är bioekvivalent till Sequidot fas I, resulterade i maximala estradiolkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 71 pg/ml och genomsnittlig estradiolkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 51 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga estradiolkoncentrationen i serum (dalvärdet) 41 pg/ml.

Upprepad applicering av Sequidot fas II (50/250 mikrogram/dag) depotplåster resulterade i maximala estradiolkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 71 pg/ml och genomsnittlig estradiolkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 52 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga estradiolkoncentrationen i serum (dalvärdet) 46 pg/ml.

Noretisteronacetat

Upprepad applicering av Sequidot resulterade i maximala noretisteronkoncentrationer i serum (C_{max}) vid steady-state på 1060 pg/ml och genomsnittlig noretisteronkoncentration i serum (C_{medel}) vid steady-state på 832 pg/ml. Vid appliceringsintervallets slut var den genomsnittliga noretisteronkoncentrationen i serum (dalvärdet) 681 pg/ml.

Metabolism och eliminering

Estradiol

Estradiol har en kort eliminations-halveringstid på ca 2-3 timmar varför serumnivåerna snabbt avklingar när depotplåstret avlägsnats. Efter att plåstret tagits bort återgår serumkoncentrationerna av estradiol till obehandlade postmenopausala nivåer (< 20 pg/ml) inom 4-8 timmar.

Noretisteron

Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara ca 6-8 timmar. Efter att plåstret avlägsnats minskar serumkoncentrationen av noretisteron snabbt och är mindre än 50 pg/ml inom 48 timmar.

Minimala fluktuationer i serumkoncentrationer av estradiol och noretisteron visar att utsöndringen är konstant över hela doseringsintervallet.

Ingen ackumulering av estradiol eller noretisteron sker efter upprepade appliceringar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteron är väl kända. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröst, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig kontinuerlig tillförsel av noretisteron i vissa djurarter ökar frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos kvinnor och i lever och bröst hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fas I

Häftmassa:
akryl- och silikonhäftmassa
oleylalkohol
dipropylenglykol
povidon (E1201)

Plåsterfilm:
Etylen/vinylacetatsampolymer och vinylidenklorid/metylakrylatsampolymerlaminat

Skyddsfilm:
polyesterfilm belagd med fluorpolymer

Fas II

Häftmassa:
akryl- och silikonhäftmassa
povidon (E1201)
oljesyra
dipropylenglykol

Plåsterfilm:
polyesterfilm

Skyddsfilm:
polyesterfilm belagd med fluorpolymer

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten är 2 år; 18 månader vid förvaring i kylskåp (2° - 8°C) plus 6 månader vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
Efter utlämning till kund: Kan förvaras vid högst 25 °C i högst 6 månader.
Plåstren ska förvaras i originalförpackningen (förseglat foliekuvert).
Plåstret ska användas omedelbart efter att kuvertet har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depotplåstren är individuellt förpackade i värmeförseglade papper/polyeten-kuvert.

Varje förpackning innehåller:
8 depotplåster (4 fas I och 4 fas II) eller
24 depotplåster (12 Fas I och 12 Fas II).

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

22301

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.5.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.09.2020