

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 16 cm²:n Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 0,51 mg estradiolia, ja 4,80 mg noretisteroniasetaattia. Laastari vapauttaa 50 mikrogrammaa estradiolia ja 250 mikrogrammaa noretisteroniasetaattia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Läpikuultava pyöreä laastari, jonka toista puolta peittää polymeeritaustakalvo ja toista puolta liimakerros, josta vaikuttavat aineet vapautuvat. Estalis-depotlaastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin kuoriin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari on tarkoitettu:

- Postmenopausaalisten 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 12 kuukautta.

Kokemuksia yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on rajallisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari on transdermaaliseen käyttöön tarkoitettu jatkuva yhdistelmähormonikorvaushoito.

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

Hoidon aloitus

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

Meneillään olevasta, jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitosta voidaan siirtyä suoraan Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastariin.

Jos nainen käyttää syklistä tai jaksoittaista estrogeeni-progestiinihoitoa, tulee meneillään oleva hoitajakso käyttää loppuun ennen kuin siirytään Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastariin. Sopiva aika aloittaa hoito Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastarilla on ensimmäinen tyhjennysvuotopäivä tai seitsemän päivän kuluttua edellisen hoitjakson päättymisestä.

Estalis-hoidon toteutus

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastaria käytetään jatkuvana hoitona (laastari kahdesti viikossa ilman taukoa). Yksi laastari kiinnitetään vatsan iholle 3-4 päivän välein.

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari sopii huonommin naisille, joilla on kulunut vain vähän aikaa vaihdevuosista, koska epäsäännöllisten vuotojen mahdollisuus on tällöin suurentunut.

Naisille tulee kertoa, että ensimmäisten hoitokuukausien aikana saattaa esiintyä epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä, joka yleensä menee ohi amenorrean kehittyessä.

Antotapa

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia laastari tulee kiinnittää huolellisesti. Depotlaastaria ei saa kiinnittää rintoihin eikä rintojen lähelle. Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastari kiinnitetään puhtaaseen, kuivaan kohtaan vatsan iholle. Iho ei saa olla ärtynyt, hiertynyt 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.

Pussin avaamisen jälkeen puolet suojakalvosta poistetaan varoen koskettamasta laastarin liimapintaa sormin. Laastari kiinnitetään iholle heti. Toinen puolikas suojakalvosta poistetaan ja laastaria painetaan kämmenellä tiukasti ihoa vasten vähintään 10 sekunnin ajan ja silitetään huolellisesti reunoja kohti.

Kylvyn ja muiden toimien aikana on noudatettava huolellisuutta, ettei laastari irtoa. Jos laastari irtoaa (rankan fyysisen aktiviteetin, voimakkaan hikoilun tai tiukkojen vaatteiden hankauksen vuoksi), sama laastari voidaan kiinnittää toiseen kohtaan. Sitten voidaan jatkaa alkuperäistä hoitoa, ts. laastari vaihdetaan samoina päivinä kuin ennenkin.

Kun laastari on paikallaan, sitä ei pidä altistaa pitkiksi ajoiksi auringolle.

Jos potilas unohtaa 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 hangata varovasti öljypohjaisella emulsiovoiteella tai lotionilla.

4.3 Vasta-aiheet

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia ei pidä käyttää naisille, joilla on jokin seuraavista tiloista:

- Todettu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Todettu tai epäilty pahanlaatuinen estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumien syöpä)
- Selvittämättömästä syystä johtuva genitaalialueen verenvuoto
- Hoitamaton endometriumien 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)
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- 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, kun hyöty on suurempi kuin hoidosta aiheutuva riski.

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

Tutkimukset ja seuranta

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai se aloitetaan uudelleen keskeytyksen jälkeen, tulee kattavasti 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 tämän valmisteyhteenvedon kohdat 4.3 (Vasta-aiheet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hoidon aikana suositetaan toistuvia kontrolloja, 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 naista seurata huolellisesti. On otettava huomioon, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -hoidon aikana, erityisesti:

- Leiomyoomat (kohdun sileälihaskasvaimet) tai endometrioosi
- Tromboembolisten häiriöiden riskitekijät (ks. alla)
- Estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijä, esim. rintasyöpä ensimmäisen asteen sukulaisella
- Kohonnut verenpaine
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus ilman verisuonikomplikaatioita tai niiden kanssa
- Sappikivitauti
- Migreeni tai vaikea päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus
- Aiempi endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Seuraavat tilat vaativat hoidon välitöntä keskeyttämistä:

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

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

Endometriumien liikakasvu ja karsinooma

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

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

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

Rintasyöpä

Tiedossa oleva kokonaisnäyttö viittaa hormonikorvaushoidon kestosta riippuvaan, tavallista suurempaan rintasyöpäriskiin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidoita ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa käyttävillä potilailla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoido:

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa (Women's Health Initiative Study) ja epidemiologisissa tutkimuksissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenevan estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidoita käyttävillä naisilla. Tämä tavallista suurempi riski tulee näkyviin, kun hoitoa on jatkettu noin 3 vuoden ajan (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito:

WHI-tutkimuksessa ei havaittu rintasyöpäriskin suurenemista kohdunpoiston läpikäyneillä naisilla, jotka käyttivät pelkkää estrogeenia käsittävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on useimmiten raportoitu vain lievää rintasyöpädiagnosiriskin suurenemista sellaiselle tasolle, joka jää merkittävästi estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidoita liittyvää riskiä pienemmäksi (ks. kohta 4.8).

Riskin suureneminen tulee näkyviin muutaman vuoden käytön jälkeen, ja se palautuu entiselle tasolle muutaman (enimmillään viiden) vuoden kuluessa hoidon päättymisestä.

Hormonikorvaushoito, erityisesti yhdistetty estrogeeni-progestiinihoito, lisää mammografiakuvientiheytää, mikä saattaa häiritä rintasyövän radiologista havaitsemista.

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3 - 3 -kertainen laskimotromboemboolian (eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian) kehittymisriski. Tällaisten tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää ensimmäisenä hormonikorvaushoidon käyttövuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaustoimenpiteet, pitkäaikainen liikkumattomuus (vuodelepo), lihavuus (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) sekä syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemboolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on todettu tromboositaipumus, on suurentunut laskimotromboemboolian 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 leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian estämiseksi harkita. Jos suunniteltua (elektiivistä) leikkausta tiedetään seuraavan pitkä liikkumattomuus, 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 perusteellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoidon aloitus on vasta-aiheista, jos tutkimuksissa havaitaan jokin trombofiliinen häiriö, johon liittyy suvuttaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Jos laskimotromboosi kehittyi 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-progestiiniyhdistelmähoitoa aikana. Lähtötilanteessa sepelvaltimotautiin sairastumisen riski on vahvasti riippuvainen potilaan iästä. Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa aiheuttavat lisätapaaukset 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 aivoinfaktiriskin suureneminen. Suhteellinen riski ei muutu potilaan iän tai vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen potilaan iästä, joten aivoinfaktin kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

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).

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 nesteretentiota, joten sydämen tai munuaisten toimintahäiriöitä sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia, jotka saavat estrogeenikorvaushoitoa tai hormonikorvaushoitoa, 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 verenkierrassa, 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 kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet saattavat kohota seerumissa, mikä johtaa vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrassa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-I-antitrypsiini, seruloplasmiini).

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Todennäköisen 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, karbamatsepiini), ja infektio lääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutini, nevirapiini ja efavirensi) samanaikainen käyttö saattaa kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, jotka tunnetaan vahvoina inhibiittoreina, näyttävät toimivan entsyymi-induktoreina niitä samanaikaisesti steroidihormonien kanssa käytettäessä.

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.

Estrogeenihoido saattaa vaikuttaa tiettyjen laboratoriotestien, kuten esim. glukoosin sietokykyä tai kilpirauhasen toimintaa koskevien testien, tuloksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastaria ei tule käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee raskaaksi Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia depotlaastarihoidon aikana, on hoito keskeytettävä välittömästi. Rajallisella määrällä naisia, jotka ovat altistuneet raskauden aikana noretisteroniasetaatille, tutkimustulokset eivät ole kliinisesti osoittaneet noretisteroniasetaatilla olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön. Suun kautta annosteltavissa ehkäisyvalmisteissa ja hormonikorvaushoitovalmisteissa tavallisesti käytettyjä annoksia suuremmilla annoksilla on havaittu naispuolisten sikiöiden maskulinisoitumista.

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

Imetys

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastaria ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Estalis-depotlaastarin ei tiedetä vaikuttavan autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Noin kolmanneksen Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -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 (12,7 %) ja päänsärky (10 %).

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 arviointiin).

<i>Elinryhmä (MedDRA SOCluokituksen 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 arviointiin)</i>
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireet		anafylaktiset reaktiot, anafylaktoidiset reaktiot
Psykkiset häiriöt		masennus*, hermostuneisuus*, mielialan vaihtelut		libidoon liittyvät häiriöt		
Hermosto	päänsärky*	huimaus*, unettomuus*	migreeni, pyöritys (vertigo)	parestesiat		
Verisuonisto			hypertensio, suonikohjut	laskimoemboliat		
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi, vatsan turvotus*, ripuli*, dyspepsia*, vatsakivut	oksentelu			
Maksa ja sappi				sappirakkoon	kolestaattinen	

				liittyvät häiriöt, sappikivitauti	ikterus	
Iho ja ihonalainen kudosis	reaktiot laastarin kiinnityskohdassa [†]	akne*, ihottuma, kutina*, kuiva iho	ihon värjäytyminen			alopesia, kosketusihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudosis		selkäkivut*, raajakivut*		myastenia		
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen kipu*, rintojen arkuus, kivuliaat kuukautiset*, kuukautishäiriöt*	rintojen suureneminen, runsaat kuukautiset*, emätinvuodot*, epäsäännölliset verenvuodot emättimestä, kohdun kouristelut, emätintulehdus, endometriumiliikkakasvu	rintasyöpä	hyvänlaatuiset kohtulihaskasvaimet, kystat munatorvissa endoservikaaliset polyypit		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu, voimattomuus, perifeerinen turvotus*, painon nousu*				
Tutkimukset			kohonneet transaminaasiarvot			

* = Estrogeeniin ja progestiiniin liittyvien haittavaikutusten on todettu ilmenevän suhteellisesti harvemmin, pienimmällä annoksella.

** = Ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

† = Laastarin kiinnityskohdan 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 estrogeenihoitoa saavilla naisilla riskin suureneminen jää huomattavasti pienemmäksi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon käyttäjillä.
- Riskin suuruus riippuu lääkehoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimuksen) ja laajimman epidemiologisen tutkimuksen (Million Women Study -) tulokset esitellään seuraavissa taulukoissa.

Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikähaarukka (vuosina)	Tapaukset/1 000 naista, jotka eivät ikinä ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa/5 vuotta*	Riskisuhde#	Lisätapaukset/1 000 naista, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoa /5 vuotta (95 %:n luottamusväli)
			Pelkkää estrogeenia käsittävä hormonikorvaushoito
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
			Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

Kokonaisriskisuhde: Riskisuhde ei ole vakio, vaan kasvaa hoidon keston myötä.
Huom! Koska taustatiedot rintasyövän keskimääräisestä esiintyvyydestä vaihtelevat eri EU-maiden kesken, lisätapaustenkin lukumäärät vaihtelevat maittäin suhteessa näihin eroihin.

* Perustuu lähtötilanteen ilmaantuvuuslukuihin teollisuusmaissa.

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

Ikähaarukka (vuosina)	Tapaukset/1 000 naista, jotka saivat lumelääkettä/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset/1 000 naista, jotka saivat hormonikorvaushoitoa/ 5 vuotta (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 rajoitettiin koskemaan naisia, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ensimmäisten viiden vuoden hoidon aikana ei havaittu riskin suurenemista. Viiden vuoden hoidon jälkeen riski oli suurempi kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.			
* WHI-tutkimus naisilla, joiden kohtu oli poistettu. Tällöin rintasyöpäriski ei suurentunut.			

Endometriumin syövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella:

Endometriumin 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 endometriumin syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

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

Progestiinin lisääminen pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohden voi ehkäistä tämän suurentuneen syöpäriskin.

Million Women Study –tutkimuksessa viisi vuotta kestävä yhdistelmähormonikorvaushoidon (jatkuvan tai jaksoittaisen) käyttö ei lisännyt endometriumin syövän riskiä [riskisuhde: 1,0 (0,8 - 1,2)].

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

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

WHI-tutkimukset – Laskimotromboemolian lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapausten lukumäärä 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista kohden
Suun kautta otettava, pelkkää estrogeenia käsittävä hoito*			
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 jopa 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 – Aivoinfarktin* lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikähaarukka (vuosina)	Tapausten lukumäärä 1 000 lumelääkettä saanutta naista kohden/5 vuotta	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapausten lukumäärä 1 000 hormonikorvaushoitoa käyttävää naista 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 (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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Antotavasta johtuen estradiolin tai noretisteronin yliannostus on epätodennäköinen. Jos yliannostuksen oireita ilmaantuu, on Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastari poistettava. Oraalisen estrogeeniyliannostuksen oireet ovat rintojen aristus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostus voi aiheuttaa masennusta, väsymystä, aknea ja hirsutismia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet.
ATC-koodi: G03FA01.

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

Estrogeenit ehkäisevät menopausin 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

Vaihdevuosisoireet lievittyivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Amenorreaa havaittiin 38 % naisista hoitokuukausien 10-12 aikana. Epäsäännöllisiä vuotoja ja/tai tiputtelua ilmeni 77 % naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 62 % naisista hoitokuukausien 10-12 aikana.

- Osteoporoosin esto

Vaihdevuosien 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 pääasiassa 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 Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -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. Estalis-depotlaastari 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Estradioli: Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastarin käytöllä saavutettavat seerumin estradiolipitoisuudet ja estronin/estradiolin suhde ovat samaa luokkaa kuin premenopausaalisilla

naisilla munarakkulan kypsymisen alkuvaiheesta (estradioli > 40 pg/ml) sen puoliväliin. Nämä piirteet säilyvät koko 84-96 tuntia kestäväen laastarin käytön ajan. Laastarin jatkuva käyttö sai aikaan vakaan tilan estradiolin huippupitoisuuden (C_{max}) 71 pg/ml ja keskimääräisen estradiolipitoisuuden (C_{avg}) 50 pg/ml seerumissa. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen estradiolipitoisuus (alhaisin pitoisuus) seerumissa oli 46 pg/ml.

Noretisteroniasetaatti: Laastarin jatkuva käyttö sai aikaan vakaan tilan noretisteronin huippupitoisuuden (C_{max}) 1060 pg/ml ja keskimääräisen estradiolipitoisuuden (C_{avg}) 832 pg/ml seerumissa. Laastarin käytön loppupuolella keskimääräinen noretisteronipitoisuus (alhaisin pitoisuus) seerumissa oli 681 pg/ml.

Metabolija erittyminen

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 vaihdevuosisatasolle (< 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 hypofyyssi- ja munasarjakasvainten esiintyvyyttä tiettyjen eläinlajien naarailla, ja maksa- sekä rintarauhaskasvainten esiintyvyyttä uroksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimakerros:
Silikoniliima-aine
Akryyliiima-aine
Povidoni
Öljyhappo
Dipropyleeniglykoli.

Taustakerros on polyesterilaminaattikalvo. Suojakalvo on fluoropolymeerillä päällystetty polyesterikalvo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta:
24 kuukautta jääkaapissa (+2 - +8 °C) ja lisäksi 6 kuukautta säilytettynä alle +25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä ja kuljetettava kylmässä (+2 - +8 °C:ssa). Ei saa jäättyä. Kun valmiste on toimitettu potilaalle, Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia säilyy alle +25 °C:ssa 6 kuukautta. Säilytettävä alkuperäispusseissa. Jokainen laastari on käytettävä välittömästi pussin avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -depotlaastarit on yksittäispakattu kuumasaumattuihin paperi/polyeteleenikuoriin.

Estalis 50 mikrog/250 mikrog per 24 tuntia -pakkauksessa on 2, 8 tai 24 pyöreää depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13620

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.10.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.2.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Estalis 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar, depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol och 4,80 mg noretisteronacetat i ett 16 cm² plåster och frisätter 50 mikrogram estradiol och 250 mikrogram noretisteronacetat per 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster är indicerat för:

- 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 12 månader sedan senaste menstruation.

Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster utgör en kontinuerlig kombinerad hormonsubstitutionsbehandling för transdermal användning.

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

Terapiinsättning

Till kvinnor efter menopaus som inte står på någon östrogen/gestagen-terapi kan behandlingen sättas in närhelst det passar.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagenbehandling ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster påbörjas.

Behandlingen med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster påbörjas lämpligen på den första dagen av en bortfallsblödning eller 7 dagar efter att föregående behandlingscykel avslutats.

Allmänna instruktioner

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster är en kontinuerlig behandling (oavbruten, ett plåster två gånger i veckan appliceras). Ett plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster lämpar sig mindre bra för kvinnor nära menopaus. Risken för genombrottsblödningar är då högre.

Kvinnan bör upplysas om att oregelbundna blödningar kan förekomma under de första månaderna av behandlingen, men upphör vanligen efter en tid då amenorrhé inträffat.

Administreringssätt

Försiktighet bör iaktas vid applicering av Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster. Det får aldrig placeras på eller i närheten av bröstet. Det ska placeras på buken på en ren, torr yta som inte är irriterad eller skavd och inte är oljig (dvs. ska inte användas med någon mjukgörande kräm, lotion eller olja). Undvik att applicera vid midjan, då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna.

Applikationsställena ska bytas med ett minst en veckas intervall dvs. det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att kuvertet öppnats, avlägsna den ena halvan av skyddsplasten, utan att röra den självhäftande delen av depotplåstret med fingrarna. Plåstret ska direkt appliceras på huden. Avlägsna den andra halvan av skyddsplasten. Pressa fast depotplåstret ordentligt på huden med handflatan i minst 10 sekunder, särskilt noggrant runt kanterna.

Var försiktig vid bad och andra aktiviteter för att säkerställa att plåstret inte lossnar. Om depotplåstret ramlar av (efter hård fysisk aktivitet, extrem svettning eller friktion från åtsittande kläder), kan samma plåster återfästas på annan yta. Det ursprungliga schemat ska därefter följas, dvs. depotplåstret ska bytas ut på samma dag som tidigare.

När plåstret väl är på plats ska det inte utsättas för solljus under alltför långa perioder.

Skulle patienten ha glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Forsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Skulle häftmassa bli kvar efter att depotplåstret tagits bort, bör hudytan försiktigt gnidas med en oljebaserad kräm eller lotion.

4.3 Kontraindikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster ska inte användas av kvinnor vid något av följande tillstånd:

- 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 trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne (som anges i avsnitt 6.1)
- akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats

-
- 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 Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster:

- 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
- 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.

Tilllägg 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 endometrie biopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination, och möjligen även som behandlats med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling:

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 år (se även 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. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är väsentligt lägre än hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen (se även avsnitt 4.8).

Överrisken blir påtaglig inom några få års användning men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

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

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).

Kranskärslsjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagen behandling:

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

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).

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

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

Andra tillstånd

Östrogener 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.

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, 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 accelerera 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 peroralt intagna 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 Graviditet och amning

Graviditet

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster får ej användas under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster 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

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster 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 Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster 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 (12,7%) och huvudvärk (10%).

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).

Organsystem (MedDRA SOC nivå)	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 till- gängliga data)
Immun systemet				Överkänslig- het		Anafylak- tisk reaktion, anafylak- toid reaktion
Psykiska störningar		Depression*, nervositet*, affektlabilitet		Libido- förändringar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*, sömnsvårigheter*	Migrän, vertigo	Parestesi		
Blodkärl			Hypertension, åderbråck	Venös emboli		
Magtarmkanalen		Illamående, flatulens*, diarré*, dyspepsi*, buksmärta	Kräkning			
Lever och gallvägar				Gallblåse-	Kolestatisk	

				sjukdom, kolelitiasis	gulsot	
Hud och subkutan vävnad	Reaktioner på applikationsstället†	Akne*, utslag, pruritus*, torr hud	Missfärgning av huden			Alopeeci, kontakt-dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta*, extremitets-smärta*		Myasteni		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstmärta*, ömma bröst, dysmenorré*, menstruations-rubbningar*	Bröstförstoring*, menorrhagi*, vaginal flytning*, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasm, vaginal infektion, endometrie-hyperplasi	Bröstcancer	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta, asteni, perifert ödem*, viktökning*				
Undersökningar			Transaminas-ökning			

(*) Biverkningar associerade med östrogen och gestagen har funnits vara relativt mindre frekventa med den lägsta styrkan

(**) 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.

Risken 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.
- För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuellt ökad risk påtagligt lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största observationella studien (Million Women Study, MWS) presenteras nedan:

Million Women Study (MWS) – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som <u>aldrig</u> använt HRT*	Relativ risk [#]	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
		Enbart östrogen HRT	
50 – 65	9 - 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Kombinerad östrogen-gestagenbehandling	
50 – 65	9 - 12	1,7	6 (5 – 7)

Övergripande relativ risk. Denna är inte konstant utan ökar med ökande användningstid.
Obs! Siffran hämtad från incidensdata från flera länder. Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.
CI = konfidensintervall
* Taget från baseline för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder

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

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1000 kvinnor i	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod
------------	---	------------------------	---

placebogruppen efter 5 år		(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 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 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 kranskärlsjukdom

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 kombinerad 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 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 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 tårfilmens 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 administreringssättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster 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: Urin- och könsorgan samt könshormoner

ATC-kod: G03FA01

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 endometrie-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.

Amenorré rapporterades hos 38% av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning förekom hos 77% av kvinnorna under de första tre månaderna och av 62% under behandlingsmånaderna 10-12.

- 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 Estalis 50 $\mu\text{g}/250$ $\mu\text{g}/24$ timmar depotplåster 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.

Estalis 50 $\mu\text{g}/250$ $\mu\text{g}/24$ timmar depotplåster 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: Estalis 50 $\mu\text{g}/250$ $\mu\text{g}/24$ timmar depotplåster ger serumnivåer av estradiol och östron/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 plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av estradiol (C_{max}) vid steady state på 71 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av estradiol (C_{avg}) på 52 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av estradiol i serum (dal-koncentration) 46 pg/ml.

Noretisteronacetat: Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av noretisteron (C_{max}) vid steady state på 1060 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av

noretisteron (C_{avg}) på 832 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av noretisteron i serum (dal-koncentration) 681 pg/ml.

Metabolism och utsöndring

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

Noretisteron: Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara 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 upprepad applicering.

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 bröstet, 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

Häftmassa:
Silikonhäftmassa
Akrylhäftmassa
Povidon
Oljesyra
Dipropylenglykol

Plåsterfilmen består av polyesterlaminat. Skyddsfilmen är en polyesterfilm belagd med fluorpolymer.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader;
24 månader vid förvaring i kylskåp (2 ° - 8 °C) plus 6 månader vid förvaring vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depotplåstren är individuellt förpackade i värmeförseglade papper/polyetylen-kuvert.
Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster innehåller 2, 8 eller 24 runda depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfru gränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13620

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.10.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 6.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.2.2020