

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVOREL SEQUI depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Evorel Sequi -yhdistelmäpakkaus sisältää:

- Neljä Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastaria, joista jokainen sisältää 3,2 mg estradiolihemihydraattia, joka vastaa 3,1 mg estradiolia. Yhdestä depotlaastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia 24 tunnissa.
- ja
- Neljä Evorel Conti -laastaria, joista jokainen sisältää 3,2 mg estradiolihemihydraattia, joka vastaa 3,1 mg estradiolia ja 11,2 mg noretisteroniasetaattia, joka vastaa 9,8 mg noretisteronia. Yhdestä depotlaastarista vapautuu 50 mikrogrammaa estradiolia ja 170 mikrogrammaa noretisteroniasetaattia 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Valmisteen kuvaus

Evorel Sequi on yhdistelmäpakkaus, jossa on estradiolia sisältäviä matriksityyppisiä depotlaastareita sekä estradiolia ja noretisteroniasetaattia sisältäviä matriksityyppisiä depotlaastareita (jaksottainen hoito). Yhden laastarin pinta-ala on 16 cm². Laastarit ovat neliskulmaisia, kulumistaan pyöristettyjä ja 0,1 mm:n paksuisia. Laastari koostuu litteästä kaksikerroksisesta laminaatista. Ulompi kerros on taipuisa, läpikuultava ja lähes väritön taustakalvo. Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastareiden ulkopinnassa alareunan keskiosassa on merkintä "CE50", ja Evorel Conti -laastareiden ulkopinnassa alareunan keskiosassa "CEN1". Sisempi kerros on akryyliiimasta ja guarkumista koostuva liimakalvo (matriksi), joka sisältää vaikuttavat aineet. Tämän liimakerroksen suojana on polyesterikalvo, joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä iholle. Polyesterikalvo (Evorel 50 mikrog/24 tuntia - hopeanväriäinen, Evorel Conti - läpinäkyvä, muovinen) on kummaltakin puolelta päällystetty silikonilla. Kalvossa on S-kirjaimen muotoinen leikkaus kalvon poistamisen helpottamiseksi ennen sen kiinnittämistä. Laastarit on yksittäispakattu ilmatiiviisti suljettuihin suojapusseihin. Pelkkää estradiolia sisältävien (Evorel 50 mikrog/24 tuntia) ja estradiolia ja noretisteronia sisältävien (Evorel Conti) laastarien suojapusien etikettien tekstit ja värit ovat erilaiset.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- Hormonikorvaushoito estrogeenipuutosoireiden hoitoon vaihdevuosi-ikäisille ja vaihdevuodet ohittaneille naisille, joilta ei ole poistettu kohtua.

- Osteoporoosin ehkäisyyn vaihdevuodet ohittaneille naisille, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi (ks. myös kohta 4.4).

Kliininen kokemus Evorel Sequin käytöstä yli 65-vuotiailla naisilla on vähäistä. Sen vuoksi Evorel Sequi -hoidon aloittamisessa tämän ikäryhmän naisille on noudatettava varovaisuutta.

4.2 Annostus ja antotapa

Evorel Sequi on tarkoitettu keskeytyksettömään jaksottaiseen hormonikorvaushoittoon. Evorel Sequi -laastareilla hoitajakso on 28 päivän mittainen. Hoitajakso koostuu ensin neljästä Evorel 50 -laastarista ja sitten neljästä Evorel Conti -laastarista. Ensimmäisten 14 päivän ajan on keskeytyksettä kiinnitettynä yksi pelkkää estradiolia sisältävä (Evorel 50) laastari. Päivinä 15–28 on keskeytyksettä kiinnitettynä yksi estradiolia sekä noretisteronia sisältävä (Evorel Conti) laastari. Seuraava hoitajakso on aloitettava välittömästi ilman laastaritonta jaksoa uudella Evorel Sequi -pakkauksella. Laastari kiinnitetään vartaloon vyötärön alapuolelle kahdesti viikossa eli 3–4 päivän välein.

Naisille, jotka eivät parhaillaan käytä sukupuolihormonihoitoa, hoito voidaan aloittaa milloin tahansa. Käytössä oleva sukupuolihormonihoito on lopetettava ennen Evorel Sequi -hoidon aloittamista.

Riittäviä tietoja ei ole ohjeiden antamiseksi jatkuvasta tai toisesta jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta siirtymiseksi Evorel Sequi -laastarihoitoon.

Riittäviä tietoja ei ole ohjeiden antamiseksi jatkuvasta yhdistelmähormonikorvaushoidosta siirtymiseksi Evorel Sequi -laastarihoitoon.

Vaihdevuosisoireiden hoitoa aloitettaessa ja sitä jatkettaessa tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoitoa tulisi jatkaa mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Erytisryhmät

Lapset

Evorel Sequi -laastareita ei ole tarkoitettu lapsille.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Käyttöä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Käyttöohje

Evorel Sequi -laastari kiinnitetään puhtaalle, kuivalle ja terveelle iholle vyötärön alapuolelle. Iho- ja kosteusvoiteet sekä talkki voivat heikentää Evorel Sequi -laastareiden kiinnittymisominaisuuksia. Laastaria ei saa kiinnittää rintoihin tai niiden lähelle. Laastarin kiinnityskohtaa on vaihdeltava siten, että samaan kohtaan saa kiinnittää laastarin aikaisintaan viikon kuluttua. Laastaria ei saa kiinnittää rikkoutuneelle tai ärtyneelle iholle. Laastaria ei saa kiinnittää vyötärölle, koska se voi siinä altistua liialliselle hankaukselle.

Laastari on kiinnitettävä heti suojapussin avaamisen jälkeen. Poista suojakalvon toinen puolikas. Kiinnitä paljastettu liimapuoli iholle laastarin reunasta sen keskiosaan päin. Varo rypistämästä laastaria. Poista sitten suojakalvon toinen puolikas ja kiinnitä laastari kokonaan ihoon. Varo edelleen rypistämästä laastaria. Lämmitä laastari ihonlämpöiseksi kämmenellä painamalla noin 30 sekunnin ajan laastarin kiinnittyvyyden optimoimiseksi. Älä koske laastarin liimapintaan.

Jos laastari irtoaa, uusi vastaava Evorel Conti tai Evorel 50 -laastari tulee kiinnittää heti. Laastarin vaihtopäivä pidetään kuitenkin ennallaan. Laastaria ei tarvitse poistaa kylvyn tai suihkun ajaksi.

Laastari kuitenkin suositellaan poistettavaksi saunomisen ajaksi, ja uusi laastari kiinnitetään heti sen jälkeen.

Jos laastarin kiinnittäminen unohtuu, unohtunut laastari on kiinnitettävä heti, kun asia huomataan. Laastarin vaihtopäivä on kuitenkin pidettävä ennallaan. Annoksen unohtaminen lisää läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

Poista laastari irrottamalla ensin yksi kulma ja vedä sitten koko laastari varovasti irti (ks. kohta 6.6).

Laastarista iholle mahdollisesti jäävän liiman voi poistaa sormin hankaamalla tai pesemällä sen pois saippualla ja vedellä tai öljyllä tai rasvaisella perusvoiteella.

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva, aiemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Tiedossa oleva tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selittämätön verenvuoto sukupuolielimistä
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Aiempi tai nykyinen laskimon tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Tiedossa oleva trombofiliinen häiriö (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai äskettäinen valtimotromboembolia (angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiempi maksasairaus, silloin kun maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole korjautuneet normaaleiksi
- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria
- Raskaus tai imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoito tulisi aloittaa postmenopausaalisten oireiden hoitoon vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Hoidon riskit ja hyödyt on aina arvioitava huolellisesti vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan, kun hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Varhaisten vaihdevuosien hoitoon käytettyyn hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla pieni, hoidon hyötyjen ja riskien tasapaino saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai jatkamista tauon jälkeen on potilaan oma ja suvun sairaustausta selvitettävä. Tämän sekä vasta-aiheiden ja käyttöön liittyvien varoitusten tulisi ohjata lääkärintarkastusta (myös sisätutkimusta ja rintojen tutkimista). Hoidon aikana tarkastuksia suositellaan tehtäväksi kullekin soveltuvin säännöllisin väliajoin ja kullekin soveltuvin osin. Naisille tulisi neuvoa, millaiset rинnoissa ilmenevät muutokset heidän tulee ilmoittaa lääkärille tai hoitajalle (ks. Rintasyöpä alla). Tutkimukset, mammografia mukaan lukien, tulee tehdä kulloistenkin hyväksytyjen seulontakäytäntöjen mukaisesti yksilön terveydellisiin tarpeisiin sovitettuna.

Eriytyistä tarkkailua vaativat sairaudet

Jos potilaalla on tai on äskettäin ollut jokin seuraavista sairauksista ja/tai se on pahentunut raskauden

tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, potilaan tulee olla tarkassa seurannassa. On syytä ottaa huomioon, että tällaiset sairaudet voivat uusiutua tai pahentua Evorel Sequi -hoidon aikana, erityisesti:

- leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- tromboemolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- estrogeeniriippuvaisen kasvaimen riskitekijät, esim. rintasyövän 1. asteen periytyvyys
- korkea verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonivaurioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus
- aiemmin sairastettu kohdun limakalvon hyperplasia (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- mastopatia.

Perusteita hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy hoidon vasta-aiheita sekä seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- verenpaineen merkittävä kohoaminen
- aiemmin esiintymättömän migreenityypin ilmaantuminen
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja syöpä

Pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella. Kohdun limakalvon syöpäriskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä sitä käyttämättömiin verrattuna 2–12-kertaiseksi hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa säilyä tavallista suurempana vähintään kymmenen vuotta.

Progestiinin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivänä kuukauden tai 28 vuorokauden jakson aikana tai jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito naisille, joiden kohtu on tallella, ehkäisee pelkkään estrogeenihormonikorvaushoitoon liittyvää riskin lisäämistä.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua esiintyy hoidon jo kestänyttä jonkin aikaa tai jatkuu, kun hoito on keskeytetty, sen syy tulisi selvittää kohdun limakalvosta mahdollisesti otettavan koepalan avulla kohdun limakalvon pahanlaatuisen muutoksen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestoista.

Estrogeenista ja progestiinista koostuva yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Women's Health Initiative study, WHI) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on todettu yhdenmukaisesti rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, jotka käyttivät hormonikorvaushoitoa estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää. Riskin suureneminen tulee ilmeiseksi noin 3 (1–4) vuoden hoidon

jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito

- WHI-tutkimuksessa ei todettu rintasyöpäriskin suurentuneen naisilla, joilta oli kohtu poistettu ja jotka käyttivät hormonikorvaushoitoa pelkkää estrogeenia. Havainnointitutkimuksissa on raportoitu lähinnä pieni rintasyöpädiagnoosiriskin lisääntyminen, joka on oleellisesti pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä todettu riski (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä 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 estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito, lisää tiiviyttä mammografiakuvissa, mikä saattaa haitata rintasyövän havaitsemista röntgentutkimuksessa.

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, 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 laskimotromboemبولian, eli syvän laskimotukoksen, tai keuhkoveritulpan riski. Yhdessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa todettiin hormonikorvaushoitoa käyttävien riskin olevan kaksin- tai kolminkertaisesti suurempi verrattuna hoitoa käyttämättömiin. Hormonihoitoa käyttämättömillä naisilla viiden vuoden aikana tuhatta naista kohden arvioidaan esiintyvän noin 3 laskimotromboemboliatapausta 50–59-vuotiailla ja 8 tapausta 60–69-vuotiailla. Hormonikorvaushoitoa viiden vuoden ajan käyttävillä terveillä naisilla laskimotromboemبولian lisäyksen tuhatta naista kohti arvioidaan olevan 2–6 tapausta (paras arvio = 4) 50–59-vuotiailla ja 5–15 tapausta (paras arvio = 9) 60–69-vuotiailla. Tällaisen tapauksen esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä käyttövuonna kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Yleisesti tunnistettuihin laskimotromboemبولian riskitekijöihin kuuluvat potilaan oma ja suvun terveystausta, estrogeenin käyttö, korkea ikä, suuri kirurginen toimenpide, pitkäaikainen liikkumattomuus, huomattava ylipaino ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta osuudesta laskimotromboemبولiaan ei ole yksimielisyyttä.
- Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt laskimotromboembolia tai joilla on tiedossa oleva verisuonitukoksille altistava tila, laskimotromboemبولian riski on suurentunut. Hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Potilaan omassa tai suvun terveystaustassa voimakkaasti esiintyvä toistuva tromboembolia tai toistuvat spontaanit keskenmenot tulisi selvittää tukosalitiuden poissulkemiseksi. Kunnes tukosten taustatekijöistä on tehty perusteellinen arvio tai antikoagulanttilääkitys on aloitettu, hormonikorvaushoidon käyttö tulisi tällaisilla potilailla katsoa vasta-aiheiseksi (ks. kohta 4.3).
- Antikoagulanttihoitoa jo saavien naisten hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin.

- Jos naisella itsellään ei ole esiintynyt laskimotromboemboliaa, mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on aiemmin esiintynyt veritulppa nuorella iällä, hänelle voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun hänelle on kerrottu tarkoin menetelmään liittyvät rajoitukset (seulonnassa voidaan tunnistaa vain osa trombofiliisistä häiriöistä). Jos todetaan trombofiliinen häiriö, jonka avulla voidaan tunnistaa veritulpan kehittymiselle alttiit perheenjäsenet, tai jos häiriö on vaikea-asteinen (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai häiriöiden yhdistelmä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.
- Laskimotromboembolian riski saattaa lisääntyä tilapäisesti pitkäaikaisen vuodelevon, suuren vamman tai suuren leikkauksen vuoksi. Kuten kaikille leikkauksesta toipuville potilaille, leikkauksen jälkeistä laskimotromboemboliaa ehkäiseviin toimenpiteisiin tulisi kiinnittää erityistä huomiota. Jos suunniteltua leikkausta todennäköisesti seuraa pitkäaikainen vuodelepo, erityisesti vatsan tai alaraajojen ortopedisen leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoidon tilapäistä keskeyttämistä neljästä kuuteen viikkoon ennen leikkausta suositellaan. Hoitoa ei tule jatkaa ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Jos laskimotromboembolia ilmenee hoidon aloittamisen jälkeen, Evorel Sequi -laastareiden käyttö on lopetettava. Potilaita tulisi neuvota ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin todetessaan tromboembolian mahdollisen oireen (esim. jalan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti (Coronary artery disease)

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta riippumatta siitä, sairastaako estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteella tai pelkällä estrogeenivalmisteella toteutettavaa hormonikorvaushoitoa käyttävä nainen sepelvaltimotautia vai ei.

Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeenin ja progestiinin yhdistelmästä koostuvan hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski lähtötilanteessa on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeenin ja progestiinin käytöstä aiheutuvien sepelvaltimotautitapausten ylimäärä on hyvin pieni lähellä vaihdevuosisia olevilla terveillä naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Pelkän estrogeenin käyttö

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tiedoissa ei todettu suurentunutta sepelvaltimotaudin riskiä pelkkää estrogeenia käyttäneillä naisilla, joilta oli kohtu poistettu. Lisääntyvän näytön perusteella pelkän estrogeenin aloittaminen varhaisessa menopaussissa voi vähentää sepelvaltimotaudin riskiä.

Iskeeminen aivohalvaus

Yhden laajan satunnaistetun kliinisen tutkimuksen (Women's Health Initiative, WHI-tutkimus) toissijaisena tuloksena havaittiin lisääntynyt iskeemisen aivohalvauksen riski terveillä naisilla, joita hoidettiin konjugoitujen estrogeenien ja medroksiprogesteroniasetaatin (MPA) jatkuvalla yhdistelmähoidolla. Hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla viiden vuoden aikana tuhatta naista kohden arvioidaan esiintyvän noin 3 aivohalvaustapausta 50–59-vuotiailla ja 11 tapausta 60–69-vuotiailla. Naisilla, jotka käyttävät konjugoitujen estrogeenien ja medroksiprogesteroniasetaatin yhdistelmähoitoa, aivohalvausten lisäyksen tuhatta naista kohden arvioidaan olevan 0–3 tapausta (paras arvio = 1) 50–59-vuotiailla ja 1–9 tapausta (paras arvio = 4) 60–69-vuotiailla. Siitä ei ole tietoa, koskeeko tämä lisääntynyt riski myös muita hormonikorvaushoitovalmisteita.

Estrogeenia ja progestiinia sisältävään yhdistelmähoitoon ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy iskeemisen aivohalvauksen riskin suureneminen enintään 1,5-kertaiseksi. Suhteellinen riski ei muutu iän myötä eikä menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on ennen

hoitoa voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa (ks. kohta 4.8).

Hypotyreoosi

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa tarvitsevien potilaiden kilpirauhasen toimintaa pitää seurata säännöllisin väliajoin hormonikorvaushoidon aikana sen varmistamiseksi, että kilpirauhashormonipitoisuudet pysyvät hyväksyttävällä pitoisuusalueella.

Angioedeema

Estrogeenit saattavat aiheuttaa angioedeeman oireita tai pahentaa niitä, etenkin jos naisella on perinnöllinen angioedeema.

Muut sairaudet

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kerääntymistä, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolellisesti.
- Naisia, jotka jo ennestään sairastavat hypertriglyseridemiaa, tulisi seurata tarkoin estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, koska harvinaisina tapauksina on tämän tilan yhteydessä raportoitu estrogeenihoitoon liittyvää plasman triglyseridiarvojen huomattavaa nousua, mikä voi johtaa haimatulehdukseen.
- Muita sairauksia, jotka vaativat seurantaa estrogeenihoitoa aikana: häiriöt maksan toiminnassa tai lievä maksan vajaatoiminta sekä aiemmin esiintynyt sapensalpauksen aiheuttama keltaisuus.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa verenkierrossa olevan kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntymiseen proteiiniin sitoutuneella jodilla, T4-pitoisuuksilla (pylväs- tai radioimmunologinen menetelmä) tai T3-pitoisuuksilla (radioimmunologinen menetelmä) mitattuna. T3-resiinin kertyminen on vähentynyt, mikä kuvastaa tyroksiinia sitovan globuliinin määrän lisääntymistä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet säilyvät ennallaan. Muiden sitovien proteiinien, kuten kortikosteroidija sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa olla lisääntynyt ja johtaa kohonneeseen kortikosteroidien ja sukupuolihormonien määrään verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet säilyvät muuttumattomina. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenin/reniinisubstraattien, alfa-1-antitrypsiinin, seruloplasmiiinin) pitoisuudet saattavat olla kohonneita.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että todennäköisen dementiaan riski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai pelkän estrogeenihoitoa yli 65-vuotiaana.

Evorel Sequia ei voi käyttää ehkäisykeinona.

Kaikkien paikallisesti käytettävien valmisteiden käytössä tiedetään esiintyneen kosketusherkistymistä. Se on erittäin harvinaista, mutta jos naiselle kehittyy kosketusherkistymistä laastarin jollekin komponentille, hänelle pitää kertoa vaikea-asteisen yliherkkyysoireyksen mahdollisuudesta, jos altistuminen herkistymisen aiheuttaneelle aineelle jatkuu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa nopeutua käytettäessä niiden kanssa samanaikaisesti sellaisia lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä, kuten antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini), infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi) sekä bosentaani.

Vaikka ritonaviirin, telapreviirin ja nelfinaviirin tiedetään olevan voimakkaita estäjiä, niillä on vastakkaisia, indusoivia ominaisuuksia steroidihormonien kanssa samanaikaisesti käytettynä. Mäkikuisma-alkoholivalmisteet (*Hypericum perforatum*) voivat indusoida estrogeenien ja progestiinin lääkeainemetabolioita indusoimalla eräitä maksan sytokromi P450-entsyymejä (CYP3A4) ja P-glykoproteiinia. P450-entsyymien induktio voi johtaa Evorel ja Evorel Conti -laastareiden sisältämän estrogeeniainean pitoisuuden pienenemiseen plasmassa ja saattaa näin heikentää laastarin terapeuttista vaikutusta ja aiheuttaa epäsäännöllisiä vuotoja. Depotlaastarin käytön yhteydessä vältetään maksan ensikierron vaikutus, joten entsyymejä indusoivat lääkkeaineet saattavat vaikuttaa vähemmän ihon läpi annettuihin estrogeeneihin ja progestiineihin verrattuna suun kautta tapahtuvaan hormonien käyttöön. Näiden entsyymien induktio saattaa mahdollisesti aiheuttaa kohdun limakalvon hyperplasiaa suojaavan vaikutuksen heikkenemistä.

Estrogeenien ja progestiinin metabolian lisääntyminen saattaa kliinisesti johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun verenvuotoprofiilin muutoksiin.

Kun suun kautta otettavia estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, niiden on osoitettu merkittävästi pienentävän lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation käynnistymisestä. Tämä voi heikentää kohtauskontrollia. Vaikka estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin välisiä mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, samankaltaisia yhteisvaikutuksia oletetaan esiintyvän. Tämä voi johtaa kohtauskontrollin heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkkeitä samanaikaisesti. Siksi lamotrigiinin annosta voidaan joutua muuttamaan.

Estrogeenihoito saattaa vaikuttaa joihinkin laboratoriokokeisiin (ks. kohta 4.4 Muut sairaudet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Evorel Sequi ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus alkaa Evorel Sequi -laastareiden käytön aikana, hoito tulee keskeyttää välittömästi.

Kliiniset tiedot rajallisesta määrästä Evorel Sequi -laastarin käytölle altistuneista raskaudesta eivät viittaa noretisteroniasetaatin aiheuttamiin haittavaikutuksiin sikiölle. Ehkäisytablettien ja hormonikorvaushoitovalmisteiden tavallisesti sisältämiä annoksia suurempien annosten yhteydessä on havaittu tyttösyntymien maskulinisaatiota.

Tähänastiset tulokset useimmista epidemiologisista tutkimuksista sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeenien ja progestiinin yhdistelmille eivät osoita teratogeenisia tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Evorel Sequi ei ole tarkoitettu imetyksen aikana käytettäväksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Evorel Sequi -laastareiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoja.

4.8 Haittavaikutukset

Noin kolmanneksella estradiolin ja noretisteronin yhdistelmää sisältävää hormonikorvaushoitoa käyttävistä naisista voidaan olettaa esiintyvän haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat rintojen kireyden tunne ja kipu (31 %), kiinnityskohdan reaktiot (20 %, lähinnä lievää punoitusta), kuukautiskivut (19 %), epäsäännölliset vuodot (12,7 %) ja päänsärky (10 %).

Seuraavassa taulukossa esitetään edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi estradiolin ja

noretisteronin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset sekä lisäksi haittavaikutukset, joita on raportoitu pelkällä estradiolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintyvyydet on mainittu seuraavan esitystavan mukaisesti:

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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon**
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Rintasyöpä, rintojen fibroadenooma	Kohdun leiomyooma, kysta munanjohtimessa, kohdunkaulan polyypit		Endometriumsyöpä
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys		
Psyykkiset häiriöt		Masennus*, hermostuneisuus*, tunne-elämän tasapainottomuus, ahdistuneisuus		Libidon häiriöt		
Hermosto	Päänsärky*	Heitehuimaus*, unettomuus*	Migreeni, huimaus	Parestesia, epilepsia***		Aivohalvaus
Sydän		Sydämentykytys				
Verisuonisto		Verisuonten laajeneminen	Hypertensio, suonikohjut	Laskimoembolia, tromboosi***		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, vatsan pingottuneisuus*, ripuli*, dyspepsia*, vatsakipu	Oksentelu, ilmavaivat***			

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon**
Maksa ja sappi				Sappirakon häiriö, kolelitiaasi	Sapensalpauksen aiheuttama keltaisuus	
Iho ja ihonalainen kudosis		Akne*, ihottuma, kutina*, kuiva iho	Ihon värjäytyminen			Alopesia, Stevens-Johnsonin syndrooma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu*, kipu raajoissa*, nivelkipu,	Lihaskipu***	Myastenia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu*, rintojen arkuus, kuukautiskivut*, kuukautishäiriöt*	Rintojen suureneminen*, menorragia*, vuoto sukupuolielimistä*, metrorragia, kohdun kouristus, emätininfektio, endometriumhyperplasia				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnityskohdan reaktiot	Kipu, astenia, edeema*, painonnousu*				
Tutkimukset			Kohonneet transaminaasiarvot			

*Estrogeeniin ja progesteroniin liittyviä haittavaikutuksia on esiintynyt suhteellisesti harvemmin pienimmällä vahvuudella.

**Raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

***Haittavaikutukset, joita on lisäksi raportoitu pelkällä estradiolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Rintasyövän riski

- Rintasyöpädiagnoosin saamisen riskin on raportoitu olevan enintään kaksinkertainen, kun nainen käyttää estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää yli 5 vuoden ajan.
- Riskin mahdollinen suureneminen on pelkkää estrogeenia käyttävillä pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää käyttäneillä on havaittu.
- Riskin suuruus on riippuvainen hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten (Million Women Study, MWS-tutkimus) laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla..

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi:

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

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeeni			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä			
50	13,3	1,6	8,0
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). 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 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta) *	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeeni			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä			
50	26,6	1,8	20,8
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). Huom! Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

Yhdysvaltalaiset WHI-tutkimukset – rintasyöpäriskin lisäys 5 vuoden käytön jälkeen

Ikä	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja	Tapausten lisäys 5 vuoden aikana
-----	------------------------------	---------------	----------------------------------

(vuotta)	1000 lumeryhmän naista kohden	95 %:n luottamusväli	1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (konjugoitu hevosestrogeeni, CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni ja progestiini (konjugoitu hevosestrogeeni ja medroksiprogesteroniasetaatti, CEE + MPA)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
‡Kun analyysi rajoitettiin vain naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 vuoden aikana ei tullut esiin riskin suurenemista; 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä.			

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joiden kohtu on tallella

Endometriumsyövän riski on noin 5 syöpätapausta 1000 naista kohden, kun naisen kohtu on tallella eikä nainen käytä hormonikorvaushoitoa. Pelkästä estrogeenista koostuvan hormonikorvaushoidon käyttöä ei suositella, jos naisen kohtu on tallella, koska hoito suurentaa endometriumsyövän vaaraa (ks. kohta 4.4).

Endometriumsyövän riski on riippuvainen pelkästä estrogeenista koostuvan hoidon kestosta ja annoksesta. Endometriumsyövän riskin lisäys vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa 5 ja 55 todetun lisätapauksen välillä 1000 iältään 50–65-vuotiasta naista kohden.

Progestiinin lisääminen pelkästä estrogeenista koostuvaan hoitoon vähintään kierron 12 päivän ajaksi voi estää tällaisen riskin suurenemisen. Million Women Study -tutkimuksessa viisi vuotta kestänyt (jaksottainen tai jatkuva) hormonikorvaushoito yhdistelmävalmisteella ei suurentanut endometriumsyövän riskiä (riskisuhde 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpäriski

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 2000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta.

Laskimotromboemboliariski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertaiseksi suurentunut laskimotromboembolian, eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian, riski. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisen vuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa:

WHI-tutkimukset – laskimotromboembolian riskin lisäys 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1000 lumeryhmän naista kohden	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Suun kautta otettava pelkkä estrogeenihoito ^{1*}			

* WHI-tutkimuksessa naisilla, joilta on kohtu

50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettava estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotaudin riski on hieman suurentunut yli 60-vuotiailla estrogeenin ja progestiinin yhdistelmästä koostuvan hormonikorvaushoidon käyttäjillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- Pelkän estrogeenin ja estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttöön liittyy iskeemisen aivohalvauksen enintään 1,5-kertainen suhteellisen riskin lisäys. Hemorragisen aivoinfarktin riski ei ole suurentunut hormonikorvaushoidon aikana.
- Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä eikä hoidon keustosta, mutta koska lähtötilanteen riski on voimakkaasti riippuvainen iästä, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten kokonaisuivohalvausriski lisääntyy iän mukana, ks. kohta 4.4.

Yhdistetyt WHI-tutkimukset – iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys * 5 hoitovuoden aikana

Ikä (vuotta)	Ilmaantuvuus 5 vuoden aikana 1000 lumeryhmän naista kohden	Riskisuhte ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapauksia 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

Muita estrogeeni-/progestiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, endometriumsyöpä
- Sydäninfarkti ja aivohalvaus
- Epilepsian paheneminen
- Sappirakon sairaudet, maksa-adenooma
- Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, verisuonipurppura, urtikaria, angioedeema
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- Kuivat silmät
- Kyynelkalvon koostumuksen muutokset.

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

Estradioli- tai noretisteroniyliannos on antotavan perusteella epätodennäköinen. Jos yliannoksen oireita ilmaantuu, Evorel Sequi -laastari pitää poistaa. Suun kautta otetun estrogeenin yliannoksen oireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestageeniyliannoksesta saattaa aiheutua masentuneisuutta, uupumusta, aknea ja hirsutismia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Prostageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03FB05

Evorel Sequi on yhdistelmäpakkaus, jossa on estradiolia sisältävä matriksityyppinen depotlaastari sekä estradiolia ja noretisteroniasetaattia sisältävä matriksityyppinen depotlaastari (jaksottainen hoito).

Estradiolihemihydraatti: Vaikuttava aineosa, synteettinen 17β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen elimistössä syntyvä estradioli. Se korvaa naisilla vaihdevuosiin esiintyvän estrogeenin puutteen ja lievittää vaihdevuosisoireita. Estrogeenit estävät vaihdevuosien ja munasarjojen poiston jälkeistä luukudoksen vähenemistä.

Noretisteroni: Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkkä estrogeeni lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Progestiinin yhdistäminen vähentää merkittävästi estrogeenista johtuvaa kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Annettaessa estrogeeneja ihon läpi vältetään pääosin maksan proteiinisynteesin stimulaatio, toisin kuin annettaessa estrogeeneja suun kautta. Tämän seurauksena vältetään vaikutukset reniinisubstraatin, tyroksiinia sitovan globuliinin, sukupuolihormoneja sitovan globuliinin ja kortikosteroideja sitovan globuliinin määriin verenkierrossa. Vastaavasti myös hyytymistekijät vaikuttavat pysyvän muuttumattomina.

Tiedot kliinisistä tutkimuksista:

- Estrogeenin puutoksesta johtuvien oireiden lievittyminen ja vuotojen esiintyminen
- Vaihdevuosisoireiden lievittyminen saavutettiin ensimmäisen Evorel Sequi -hoitokuukauden aikana.
- Vuotoja (säännöllistä, läpäisy- tai tiputteluvuotoa) esiintyi 88 prosentilla naisista ensimmäisen hoitovuoden aikana. Säännöllistä tyhjennysvuotoa, jonka keskimääräinen kesto oli 3 päivää, esiintyi enintään 55 prosentilla naisista. Läpäisy- ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi enintään 13 prosentilla naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja enintään 18 prosentilla naisista hoitokuukausina 10–12. Kuukautisten puuttumista (ei vuotoa tai tiputtelua) havaittiin 6,5 prosentilla naisista ensimmäisen hoitovuoden aikana.
- Osteoporoosin ehkäisy
- Vaihdevuosiin esiintyvään estrogeenin puutokseen liittyy lisääntynyt luun vaihtumisnopeus ja luumassan väheneminen.
- Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen, mutta suhde ei kuitenkaan ole lineaarinen. Ehkäisevä vaikutus näyttää olevan tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella

- kuin hoitoa käyttämättömillä naisilla.
- WHI-tutkimuksesta saatu näyttö sekä tutkimusten meta-analyysit osoittavat, että käynnissä oleva hormonikorvaushoito joko yksinään tai progestiiniin yhdistettynä – pääasiassa terveille naisille annettuna – vähentää lonkan ja selkärangan murtumien sekä muiden osteoporoottisten murtumien riskiä. Hormonikorvaushoito voi estää murtumia myös niillä naisilla, joilla luun tiheys on alhainen ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta näyttö tästä on vähäinen.
 - Evorel Sequi -laastarien vaikutusta luun mineraalitiheyteen ei ole tutkittu. Tietoja on kuitenkin saatavissa niistä kahdesta laastariyypistä (Evorel 50 ja Evorel Conti), joista Evorel Sequi muodostuu. Kahden vuoden Evorel 50-laastarihoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden lisäys oli $4,5 \pm 4,0$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Niiden naisten prosenttiosuus, joilla lannealueen luun mineraalitiheys hoidon aikana säilyi tai parani, oli 84 %. Luun mineraalitiheyden lisäys reisiluun kaulaosassa oli $1,3 \pm 2,9$ %, ja niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys reisiluun kaulaosassa säilyi tai parani, oli 65 %. Yhden vuoden Evorel Conti -hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden lisäys oli $2,9 \pm 2,6$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys lannerangan alueella säilyi tai parani, oli 90 %. Luun mineraalitiheyden lisäys reisiluun kaulaosassa oli $2,4 \pm 3,0$ % ja niiden naisten prosenttiosuus, joilla luun mineraalitiheys reisiluun kaulaosassa säilyi tai parani oli 82 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen. Laastarin sisältämä estradiolihemihydraatti siirtyy estradiolina ihon läpi.

Jakautuminen. Estradioli on verenkierrossa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (35–45 %) ja albumiiniin (60–65 %) sitoutuneena. Noretisteroniasetaatti hajoaa välittömästi resorption jälkeen noretisteroniksi. Noretisteroni jakautuu laajasti elimistöön ja on verenkierrossa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (noin 36 %) ja albumiiniin (noin 61 %) sitoutuneena.

Biotransformaatio. Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa estroniksi, jolla on heikko estrogeeninen aktiivisuus. Estroni joko erittyy glukuronidina tai rikkihappona tai muuttuu takaisin estradioliksi. Noretisteroni metaboloituu pääasiallisesti maksassa. Metaboliitit konjugoituvat glukuronidi- ja rikkihapon kanssa. Sekä estradiolin että noretisteronin metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa P450-entsyymijärjestelmän välityksellä. Vaikka Evorel Conti -laastareiden käytön yhteydessä verenkierrossa esiintyviä estradioli-/estronimääriä tai noretisteronimääriä ei pidetä kliinisesti tärkeinä P450-entsyymijärjestelmän aktiivisuuteen vaikuttavina tekijöinä, muut samaa reittiä metaboloituvat lääkeaineet voivat estää tai nopeuttaa hormonien metaboliaa (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio. Estradioli poistuu elimistöstä nopeasti. Laskimonsisäisesti annetun estradiolin puoliintumisaika on noin yksi tunti. Estradioli-/estronikonjugaatit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Evorel 50 ja Evorel Conti -laastareita käytettäessä estradioli-/estronisuhde on lähes yksi, samankaltainen kuin naisilla ennen vaihdevuosisia. Noretisteronikonjugaatit erittyvät ulosteisiin ja virtsaan. Ihon läpi tapahtuvan annon vuoksi ensikiertoon liittyvät vaikutukset vältetään. Estradiolin ja noretisteronin farmakokineettiset tunnusluvut on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<i>Estradioli*</i>		<i>Noretisteroni</i>	
	Toistuva käyttö, estradiolilaastari (Evorel 50)	Toistuva käyttö, estradioli-noretisteronilaastari (Evorel Conti)	Ensimmäinen laastari	Toistuva käyttö
T_{max}	11 tuntia (laastarin vaihdosta)	21 tuntia (laastarin vaihdosta)	37 tuntia	22 tuntia (laastarin vaihdosta)
C_{max}	316 pmol/l (86 pg/ml)	121 pmol/l (33 pg/ml)	706 pmol/l (240 pg/ml)	756 pmol/l (257 pg/ml)

C _{päivä3,5}	77 pmol/l (21 pg/ml)		420 pmol/l (143 pg/ml)	
T _{½elim}	6,6 tuntia		~ 15 tuntia	

* Vuorokauden kuluttua laastarin poistamisesta pitoisuudet ovat jälleen lähtötilanteen tasolla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin altistuksella, joka ylittää riittävästi ihmisen enimmäisaltistuksen tai vaikutukset liittyivät korostuneisiin farmakologisiin vaikutuksiin tai lajien välillä esiintyviin eroihin hormonien säätelyssä/metaboliassa, jolloin niiden merkitys kliinisen käytön kannalta on vähäinen. Kaniineilla Evorel Conti -laastarit ovat osoittautuneet ihoa heikosti ärsyttäväiksi, ja marsuilla tehdyissä herkistymistutkimuksissa heikoiksi herkistäjiksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Taustakalvo (ulkokerros): polyeteenitereftalaattikalvo.

Liima-aine (sisäkerros): akrylaatin ja vinyylisetaatin kopolymeeri, guarkumi.

Suojakalvo: silikonilla käsitelty polyeteenitereftalaattikalvo, joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Evorel Sequi -laastarin kiinnitysalueella ei saa käyttää ihovoiteita, geeliä, kosteusvoiteita tai talkkia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Yksi Evorel Sequi -pakkaus sisältää 8 laastaria (4 Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastaria ja 4 Evorel Conti -laastaria). Laastarit on yksittäispakattu foliovuorattuihin pusseihin. Pussi koostuu nelikerroksisesta laminaatista, jossa on alumiininen kosteuseste ja paperinen ulkopinta. Evorel 50 mikrog/24 tuntia -laastareiden ja Evorel Conti -laastareiden pussit erottaa etikettien eri väreistä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Evorel Sequi -laastarin kiinnittämisestä on yksityiskohtaiset käyttöohjeet kohdassa 4.2. Käytetyt laastarit taitetaan kahtia liimapinnat vastakkain ja hävitetään talousjätteiden mukana (ei saa huuhdella WC:n viemäriin) niin, etteivät ne joudu lasten käsiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited,

Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, D01 YE64,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12676

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.3.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:8.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.08.2020