

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femoston 2/10 tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tiilenpunainen tabletti sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 2 mg estradiolia.
Jokainen keltainen tabletti sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 2 mg estradiolia ja 10 mg dydrogesteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

laktoosimonohydraatti: laktoosimonohydraattia 118,2 mg (tiilenpunaiset, kalvopäällysteiset tabletit) ja 109,4 mg (keltaiset, kalvopäällysteiset tabletit).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä kaksoiskupera tabletti, jossa merkintä 379 toisella puolella (7 mm).

Tiilenpunainen 2 mg tabletti ja keltainen 2 mg/10 mg tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) postmenopausaalisten naisten estrogeenivajauksesta johtuviin oireisiin naisille, joilla on vähintään 6 kuukautta viimeisistä kuukautisista.

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

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta saatu kokemus on vähäinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Femoston 2/10 -valmiste on jatkuvaan, sekventiaaliseen hoitoon tarkoitettu suun kautta annosteltava hormonikorvausvalmiste.

Estrogeenia annostellaan jatkuvasti. Keltarauhashormonilisä on 14 päivän ajan sekventiaalisesti jokaisessa 28 päivän syklissä.

28-päiväisen hoitosyklin 14 ensimmäisen päivän aikana otetaan yksi tiilenpunainen tabletti kerran päivässä. Seuraavien 14 päivän aikana otetaan yksi keltainen tabletti kerran päivässä, kuten on merkitty 28 päivän kalenteripakkaukseen.

Femoston 2/10 hoitoa tulee jatkaa keskeytyksittä ilman, että pakkausten välillä pidetään taukoa.

Vaihdevuositiloin hoidon aloituksessa ja jatkamisessa tulisi käyttää alinta mahdollista annosta, jolla hoitovaste

saavutetaan ja hoidon tulisi kestää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Tavallisesti sekventiaalinen yhdistelmäkorvaushoito tulee aloittaa Femoston 1/10 -valmisteella.

Hoitovasteesta riippuen, annosta voidaan säätää sopivaksi hoidon aloituksen jälkeen.

Naisten, jotka vaihtavat syklisestä tai jatkuvasta sekventiaalisesta hoidosta, tulisi aloittaa Femoston 2/10 -hoito aiemman hoito-ohjelman päättymistä seuraavana päivänä.

Naiset, jotka vaihtavat jatkuvasta yhdistelmävalmisteesta, voivat aloittaa hoidon milloin tahansa.

Mikäli tabletin ottaminen on unohtunut, on suositeltavaa, että tabletti otetaan niin pian kuin mahdollista. Jos yli 12 tuntia on kulunut siitä ajankohdasta, kun tabletti olisi pitänyt ottaa, suositellaan hoidon jatkamista seuraavalla tabletilla, eikä unohtunutta tablettia tule enää ottaa. Lämpövuodon tai tiputtelun todennäköisyys saattaa kasvaa.

Femoston 2/10 -valmiste voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

Pediatriset potilaat:

Femoston 2/10 -valmisteen käyttö pediatristen potilaiden hoitoon ei ole asianmukaista.

4.3 Vasta-aiheet

- todettu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- todetut tai epäillyt estrogeeniriippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä)
- selvittämätön verenvuoto emättimestä
- hoitamaton endometriumin hyperplasia
- aiempi tai tämänhetkinen laskimoperäinen tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- todettu veren hyytymisen häiriö (kuten proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai äskettäin todettu valtimoperäinen tromboembolinen sairaus (esim. sepelvaltimotauti, sydäninfarkti)
- akuutti tai aiemmin todettu maksasairaus, kun maksan toimintakokeet eivät ole palautuneet normaaleiksi
- porfyria
- meningeooma tai aiemmin sairastettu meningeooma
- todettu yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireiden hoitaminen hormonikorvaushoitoa käyttäen tulisi aloittaa ainoastaan silloin, kun oireet vaikuttavat haitallisesti elämän laatuun. Kaikissa tapauksissa tulee vähintään vuosittain tehdä huolellinen hyöty-/haitta-arviointi ja hormonikorvaushoitoa jatkaa vain niin kauan kuin hyöty on riskiä suurempi.

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisten vaihdevuosien hoidossa on rajoitetusti näyttöä. Koska absoluuttinen riski on pieni nuoremmilla naisilla, heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa kuitenkin olla suotuisampi kuin vanhempien naisten hyöty-riskisuhde.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenaloittamista tulee potilasta ja perhettä koskeva tautihistoria selvittää ja tehdä potilaalle perusteellinen lääkärintarkastus (mukaan lukien rintojen tutkiminen ja gynekologinen sisätkäytös) kiinnittäen erityisesti huomiota käytön vasta-aiheisiin ja käyttöä koskeviin varotoimenpiteisiin. Hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata säännöllisesti. Seurantakäytien väli ja suoritettavat tutkimukset määritellään yksilöllisesti. Potilasta tulee neuvoa, minkälaiset muutokset rinnoissa pitäisi raportoida lääkärille tai hoitajille (ks. kohta ”Rintasyöpä” alla). Lisäksi rinnat tulee tutkia ja/tai tehdä mammografia yleisen käytännön mukaisesti ottaen huomioon potilaan kliiniset tarpeet.

Tarkkailua vaativat tilat

Mikäli jokin seuraavista tautitiloista todetaan, on todettu aiemmin ja/tai on pahentunut raskauden tai aiemman

hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava huolellisesti. On otettava huomioon, että Femoston 2/10 -hoito saattaa palauttaa tai pahentaa näitä tiloja:

- leiomyooma (myoomat) tai endometrioosi
- tromboemboliaan viittaavat vaaratekijät (ks. alla)
- estrogeeni-riippuvaisten kasvainten vaaratekijät, esim. rintasyövän esiintyminen 1. asteen sukulaisilla
- kohonnut verenpaine
- maksan toimintahäiriöt (esim. maksan adenooma)
- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonikomplikaatioita
- sappikivitauti
- migreeni tai (vaikea) päänsärky
- SLE (systeminen lupus erythematosus)
- sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään lopettamiseen:

Hoito tulee lopettaa, jos jokin vasta-aiheista ilmaantuu sekä seuraavien tilojen yhteydessä:

- keltaisuus tai maksan toiminnan heikkeneminen
- huomattava verenpaineen nousu
- migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- raskaus.

Endometriumin hyperplasia ja syöpä

- Naisilla, joilta ei ole poistettu kohtua, endometriumin hyperplasian ja syövän riskit lisääntyvät, kun pelkkää estrogeeniä käytetään pidempiä aikoja. Hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen riski on pelkkää estrogeeniä käyttävillä 2–12-kertainen ei-käyttäjiin verrattuna (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski on lisääntynyt vähintään 10 vuoden ajan.
- Kuukauden/28 päivän kiertoon liitetty vähintään 12 päivän kestoinen keltarauhashormonijakso tai jatkuva estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito ehkäisee pelkkää estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää ylimääräistä riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella.
- Ensimmäisinä hoitokuukausina voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu alkavat hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuvat hoidon keskeyttämisestä huolimatta, vuodon syy täytyy selvittää, ja pahanlaatuisen sairauden poissulkeminen voi vaatia endometriumbiopsiaa.

Rintasyöpä

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

Estrogeenia ja progestiinia sisältävä yhdistelmähoito:

- Satunnaistetussa lumekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Estrogeenihoito yksinään:

- WHI-tutkimuksessa ei havaittu suurentunutta rintasyöpäriskiä naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa. Havainnointitutkimuksissa on pääasiassa raportoitu, että rintasyöpäriski on hieman tavallista korkeampi. Riski on kuitenkin matalampi kuin on havaittu estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoidolla (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 kestästä. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävä yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvissa näkyvän rintarauhasen tiheyttä, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimoperäinen tromboembolia

- Laskimoperäisen tromboemboolian (VTE) eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian riski on hormonikorvaushoidon yhteydessä 1,3–3-kertainen. VTE on todennäköisempi ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Potilaalla, jolla on todettu trombofiilinen tila, on kohonnut VTE:n riski, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoitoa ei sen vuoksi saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).
- VTE:n yleisesti tunnistettavia riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, kohonnut ikä, suuri leikkaus, pitkäaikainen liikkumattomuus, liikalihavuus (BMI > 30 kg/m²), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Mahdollisesta suonikohjujen ja VTE:n välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.
- Kuten kaikille postoperatiivisille potilaille, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen VTE:n ehkäisemiseksi. Jos suuri elektiivinen leikkaus johtaa pitkäaikaiseen liikkumattomuuteen, suositellaan hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hormonikorvaushoitoa ei tule aloittaa uudestaan ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.
- Naisille, joilla ei aiemmin ole ollut laskimoperäisiä tromboembolioita mutta joiden 1. polven sukulaisella on ollut laskimotukos nuorella iällä, voidaan tarjota laskimotukosriskin seulontaa. Seulonnan rajoituksista on kerrottava potilaalle (vain osa trombofiilisistä tiloista voidaan tunnistaa seulonnalla).
- Jos seulonnassa havaitaan trombofiilinen tila, joka tunnistetaan sukuanamneesissa olevaksi laskimotukokseksi tai tila on vakava (esim. antitrombiiniin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoitoa ei saa käyttää.
- Niiden naisten osalta, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa, on hormonikorvaushoidon riskit ja hyödyt punnittava tarkoin.
- Jos potilaalle kehittyy hoidon alettua VTE, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos tromboemboliaan viittaavia oireita ilmenee (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu tai hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti (CAD)

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa.

Yhdistetty estrogeeni-keltarauhashormonikorvaushoito:

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin lähtötason absoluuttinen riski on vahvasti ikäsidonainen, estrogeenin ja keltarauhashormonin käytöstä johtuvia ylimääräisiä sepelvaltimotapauksia on hyvin vähän vaihdevuosi-ikää lähestyvillä terveillä naisilla, mutta niiden määrä on suurempi iäkkäämmillä naisilla.

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito:

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten perusteella ei sepelvaltimotaudin riski ole suurentunut naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeenihoitoa.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski on jopa 1,5 kertaa suurempi naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenihoitoa. Suhteellinen riski ei muutu vaihdevuosien jälkeen iän myötä tai ajan kuluessa. Koska iskeemisen aivohalvauksen riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten iskeemisen aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

ALAT-arvon nousu

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviriin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviiriin/pibrentasviiriin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviriin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Katso kohta 4.5.

Meningeooma

Meningeoomien esiintymisiä (yksi tai useita) on raportoitu estradioli/dydrogesteroni-yhdistelmän käytön yhteydessä. Potilaita on tarkkailtava meningeooman merkkien ja oireiden varalta kliinisten käytäntöjen mukaisesti. Jos potilaalle diagnosoidaan meningeooma, estradioli/dydrogesteroni-yhdistelmää sisältävän lääkkeen antaminen on keskeytettävä (ks. kohta 4.3). Tuumorin kutistumista on havaittu hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Muut tilat

- Estrogeenit saattavat aiheuttaa nesteretentiota, minkä vuoksi sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.
- Naisia, joilla on aiemmin todettu hypertriglyseridemia, tulee tarkkailla huolellisesti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana, sillä harvinaisissa tapauksissa plasman triglyseridipitoisuuden noususta johtuvia pankreatiittitapauksia on raportoitu.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioödeeman oireita tai pahentaa niitä.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovaa globuliinia (TBG), johtaen veren kilpirauhashormonimäärän lisääntymiseen mitattuna proteiineihin sitoutuneen jodin (PBI), T4 (pylväskromatografia tai RIA) tai T3 (RIA) -pitoisuuksina. T3U on alentunut kuvastaen kohonnutta TBG:tä. Vapaan T4:n ja T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitojaproteiinien pitoisuudet voivat seerumissa nousta, kuten kortikoideja sitova globuliini (CBG) ja sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG) johtaen kohonneisiin vastaavien kiertävien kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuuksiin. Vapaiden ja biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasmaproteiinien pitoisuudet voivat kohota (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini).
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että todennäköisen dementian mahdollisuus lisääntyy yli 65-vuotiailla naisilla, jotka aloittavat estrogeenia ja keltarauhashormonia tai pelkkää estrogeenia sisältävän jatkuvasti käytettävän hormonikorvausvalmisteen käytön yli 65 vuoden iässä.
- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Tämä estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmäkorvaushoito ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Estrogeenin ja keltarauhashormonin vaikutus voi heikentyä seuraavissa tilanteissa:

- Estrogeenin ja progestiinin metaboliaa saattaa lisätä sellaisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään indusoivan lääkeainemetaboliaan vaikuttavia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä, kuten antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).
- Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikka ovat vahvoja inhibiittoreita, päinvastoin omaavat indusuvia ominaisuuksia, kun niitä käytetään yhtäaikaaisesti steroidihormonivalmisteiden kanssa.
- Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet voivat indusoida estrogeenin ja progestiinin metaboliaa.
- Kliinisesti estrogeenin ja progestageenin lisääntynyt metabolia saattaa laskea tehoa ja aiheuttaa muutoksia kuukautisvuodoissa.

Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kun estrogeenia sisältäviä ehkäisyvalmisteita on käytetty samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa, on niiden osoitettu alentavan merkittävästi lamotrigiinin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä voi heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon mahdollista yhteisvaikutusta lamotrigiinin kanssa ei ole tutkittu, oletetaan samanlaisen yhteisvaikutuksen olevan olemassa. Tämä voi johtaa kohtausten hallinnan heikkenemiseen sellaisilla naisilla, jotka käyttävät lääkkeitä samanaikaisesti.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Femoston 2/10 ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Valmisteen käyttö tulee välittömästi lopettaa, jos raskaus on todettu alkaneeksi.

Estradioli-dydrogesteronihoidon käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Useimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan tahattomaan raskauden aikaan altistumiseen estrogeenin ja keltarauhashormonien yhdistelmille ei ole liittynyt teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Imetys

Femoston 2/10 ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Femoston 2/10 ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Femoston 2/10 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset potilailla, joita on hoidettu estradioli/dydrogesteroni-yhdistelmällä kliinisissä tutkimuksissa, ovat päänsärky, vatsakipu, rintojen kipu/arkuus ja selkäkipu.

Seuraavat haittavaikutukset on todettu kliinisissä tutkimuksissa (n=4929) alla mainituilla esiintymistiheyksillä.

*Haittavaikutukset, jotka on raportoitu spontaanisti ja joita ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa ovat merkattu esiintymisluokkaan ”harvinaiset”:

MedDRA-luokitus	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleiset ≥1/100, <1/10	Melko harvinaiset ≥1/1000, <1/100	Harvinaiset ≥1/10000, <1/1000
Infektiot		Emättimen kandidiaasi	Kystiittiä muistuttavat oireet	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			Leiomyooman suureneminen	
Veri ja imukudos				Hemolyyttinen anemia*
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Psykkiset häiriöt		Masennus, hermostuneisuus	Libidon muutokset	
Hermosto	Päänsärky	Migreeni, heitehuimaus		Meningeooma*
Silmät				Sarveiskalvon kaarevuuden voimistuminen*, piilolinssien huono sieto*
Sydän				Sydäninfarkti
Verisuonisto			Laskimoperäinen tromboembolia, kohonnut verenpaine, ääreisverenkiertohäiriöt, suonikohjut	Aivohalvaus*
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Pahoinvointi, oksentelu, vatsan turvotus (mukaan lukien ilmavaivat)	Dyspepsia	
Maksa ja sappi			Maksan toiminnan muutokset, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta, asteniaa tai huonovointisuutta ja vatsakipuja, sappirakkotauti	
Iho ja ihonalainen kudos		Allergiset ihoreaktiot		Angioedeema, vaskulaarinen

		(esim. ihottuma, nokkosihottuma, kutina)		purppura, erythema nodosum*, ihon pigmenttiläiskät (kloasma tai melasma) jotka voivat säilyä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu			Jalkakramppit*
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu/arkuus	Kuukautishäiriöt, mukaan lukien postmenopausa alinen tiputtelu, metrorragia, menorragia, oligomenorrea/ amenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, dysmenorrea, lantiokipu, kohdunkaulaneritte	Rintojen koon kasvu, PMS-oireet	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Asteniset tilat (heikkous, väsymys, huonovointisuus), raajojen turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	Painon lasku	

Rintasyöpäriski:

- Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan käyttäneillä naisilla on todettu jopa kaksinkertainen rintasyövän diagnoosin riski.
- Pelkkää estrogeenia käyttäneiden naisten suurentunut riski on pienempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa käyttäneiden.
- Hoidon kesto vaikuttaa riskin suuruuteen (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten 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 naista kohden,	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
--	--	------------	---

	kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*		
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0
* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/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 estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8
*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²) Huom! Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

USA:n WHI-tutkimukset – rintasyövän ylimääräinen riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakausma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
Estrogeeni ja keltarauhashormoni (CEE+MPA)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
*WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu oli poistettu, ei osoittanut lisääntynyttä rintasyövän riskiä. ‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, suurentunutta riskiä ei ilmaantunut viiden ensimmäisen hoitovuoden aikana, mutta 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin niillä, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.			

Kohdun limakalvon syöpäriski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella:

Kohdun limakalvon syöpää esiintyy naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, noin viidellä jokaista tuhatta kohden.

Jos naisella on kohtu tallella, pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella, koska se suurentaa kohdun limakalvon syöpäriskiä (ks. kohta 4.4). Pelkkää estrogeenia sisältävän hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta riippuen kohdun limakalvosyövän suurentunut riski pelkkää estrogeenihoitoa käyttävillä vaihteli epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 ylimääräiseen tapaukseen, jotka diagnosoitiin tuhatta 50–65-vuotiaista naista kohti.

Keltarauhashormonin liittäminen pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women -tutkimuksessa viiden vuoden ajan käytetty yhdistelmähormonikorvaushoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei suurentanut kohdun limakalvon syöpäriskiä (suhteellinen riski 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.

Laskimoperäisen tromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy VTE:n eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian suhteellisen riskin suureneminen 1,3–3-kertaiseksi. Tämä ilmenee todennäköisimmin ensimmäisen hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). Seuraavassa on esitetty WHI-tutkimustulokset:

WHI-tutkimukset – VTE:n ylimääräinen riski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
Pelkkä oraalinen estrogeeni^c			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Oraalinen estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)
^c Tutkimus naisilla, joilta kohtu on poistettu.			

Sepelvaltimotautiriski

Sepelvaltimotautiriski on hieman suurentunut estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkää estrogeenia sekä estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hoidon käyttöön liittyy jopa 1,5-kertainen suhteellinen iskeemisen aivohalvauksen riski. Aivoverenvuotoriski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kestosta, mutta koska lähtötason riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten yleinen aivohalvausriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimuksen yhdistetyt tulokset – Iskeemisen aivohalvauksen^d ylimääräinen riski yli 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^d iskeemistä aivohalvausta ja aivoverenvuotoa ei eroteltu

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni/progestiinihoidon yhteydessä:

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet:

Sekä hyvän- että pahanlaatuiset estrogeeniriippuvaiset kasvaimet, esim. endometriumien syöpä, munasarjasyöpä. Meningeooman koon suurentuminen.

Immuunijärjestelmä:

Systeeminen lupus erythematosus

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hypertriglyseridemia

Hermosto:

Todennäköinen dementia, korea, epilepsian paheneminen

Verisuonisto:

Valtimon tromboembolia

Ruoansulatuselimistö:

Haimatulehdus (naisilla, joilla on ennestään hypertriglyseridemia)

Iho ja ihonalaiskudos:

Erythema multiforme

Munuaiset ja virtsatiet:

Virtsankarkailu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Fibrokystiset rintamuutokset, kohdunkaulan eroosio

Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt:

Porfyrian paheneminen

Tutkimukset:

Kilpirauhashormonien kokonaismäärän lisääntyminen

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

Sekä estradiolin että dydrogesteronin toksisuus on alhainen. Yliannostustapauksissa voi ilmetä pahoinvointia, oksentelua, rintojen arkuutta, heitehuimausta, vatsakipua, uneliaisuutta ja tyhjennysvuotoa. On epätodennäköistä, että mitään spesifistä tai oireenmukaista hoitoa tarvitaan.

Pediatriset potilaat:

Edellä mainittu soveltuu myös lasten yliannostustapauksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet. ATC-koodi: G03FB08

Estradioli

Vaikuttava aine synteettinen 17 β -estradioli vastaa kemiallisesti ja biologisesti luonnollista ihmisen estradiolia. Se korvaa estrogeenituotannon heikentymisen menopausaalisilla naisilla ja vähentää menopausaalisia oireita. Estrogeenit estävät luun haurastumista menopausin ja munasarjojen poiston jälkeen.

Dydrogesteroni

Dydrogesteroni on suun kautta annosteltuna aktiivinen keltarauhashormoni, ja sen aktiivisuus on verrattavissa parenteraalisesti annosteltavaan progesteroniin.

Estrogeenit lisäävät endometriumien kasvua, mikä johtaa endometriumien hyperplasiaan ja syöpävaaraan.

Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää suuresti estrogeenin indusoiman endometriumien hyperplasian vaaraa naisilla, joilla on kohtu tallella.

Kliininen tutkimustieto

- Estrogeenipuutteesta johtuvien oireiden vähentyminen ja vuodot
- Menopausaalisten oireiden vähentyminen saavutettiin hoidon ensimmäisten muutamien viikkojen aikana.

Säännöllinen vuoto todettiin noin 89 %:lla Femoston 2/10 -hoitoa käyttävistä naisista ja vuodon keskimääräinen kesto oli 5 vrk. Vuoto alkoi yleensä samana päivänä, kun potilas otti progestiinijakson viimeisen tabletin (keskimäärin syklin 28. päivänä). Epäsäännöllistä vuotoa ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi noin 22 %:lla naisista hoidon kolmen ensimmäisen kuukauden aikana ja 10-12 kuukauden hoidon jälkeen 19 %:lla naisista. Amenorrea (ei vuotoa eikä tiputtelua) oli 12 %:lla naisista syklillä kohden ensimmäisen vuoden aikana.

- Osteoporoosin ehkäisy

Estrogeenin puute menopausin yhteydessä lisää luun metaboliaa ja vähentää luun massaa. Estrogeenin vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suojavaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömällä naisilla.

Näyttö WHI- ja meta-analyysitutkimuksista osoittaa hormonikorvaushoidon yksinään tai yhdistettynä progestiinihoitoon – annettaessa pääasiassa terveille naisille – vähentävän lonkka-, nikama- ja muiden osteoporoottisten murtumien vaaraa. Hormonikorvaushoito voi myös estää murtumia naisilla, joilla luun tiheys on alentunut ja/tai on todettu osteoporoosi, mutta näyttöä tästä on rajoitetusti.

Kahden vuoden Femoston 2/10 -hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys (BMD) oli 6,7 % \pm 3,9 % (ka. \pm SD). Lisäksi luuntiheys pysyi ennallaan tai lisääntyi 94,5 %:lla naisista.

Femoston 2/10-valmisteella oli myös vaikutusta lonkan luuntiheyteen. Reisiluun kaulan luuntiheys oli kahden vuoden

hoidon jälkeen lisääntynyt $2,6 \% \pm 5,0 \%$ (ka. \pm SD), $4,6 \% \pm 5,0 \%$ (ka. \pm SD) sarvennoisessa ja $4,1 \pm 7,4$ (ka. \pm SD) Wardin kolmiossa. Luuntiheys näillä alueilla pysyi ennallaan tai parani 71–88 %:lla.

5.2 Farmakokineetiikka

Estradioli

Imeytyminen

Estradiolin imeytymiseen vaikuttaa partikkelikoko: mikronoitu estradioli imeytyy nopeasti ja tehokkaasti maha-suolikanavasta.

Seuraavassa taulukossa on esitetty estradiolin (E2), estronin (E1) ja estronisulfaatin (E1S) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit mikronoidun estradioliannostelun jälkeen. Tiedot on esitetty keskiarvoina (SD).

Estradioli 2mg				
Parametrit	E2	E1	Parametrit	E1S
C _{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C _{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C _{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C _{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	307,3 (224,1)

Jakautuminen

Estrogeenit ovat joko vapaana tai sitoutuneina. Noin 98-99 % estradioliannoksesta sitoutuu plasman proteiineihin, josta noin 30-52 % albumiiniin ja noin 46-69 % sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG).

Biotransformaatio

Suun kautta otettu estradioli metaboloituu laajalti. Pääasialliset konjugoimattomat ja konjugoidut metaboliitit ovat estroni ja estronisulfaatti. Nämä metaboliitit voivat tehostaa estrogeenin tehoa sekä suoraan että estradioliksi muuntuneena. Estronisulfaatti voi päätyä enterohepaattiseen kiertoon.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät virtsaan pääasiallisesti estronin sekä estradiolin glukurodineina. Eliminaation puoliintumisaika on 10–16 h.

Estrogeenit erittyvät äidinmaitoon.

Lineaarisuus/ ei-lineaarisuus

Estradiolin vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin viiden päivän jälkeen annosteltaessa Femostonia suun kautta päivittäin. Tavallisesti vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 8–11 päivän sisällä hoidon aloituksesta.

Dydrogesteroni

Imeytyminen

Suun kautta annosteltuna dydrogesteroni imeytyy nopeasti: T_{max}-arvot vaihtelevat 0,5 tunnista 2,5 tuntiin. Dydrogesteronin absoluuttinen hyötyosuus on 28 % (verrattaessa 20 mg oraalista annosta 7,8 mg:n laskimonsisäiseen infuusioon).

Seuraavassa taulukossa on esitetty dydrogesteronin (D) ja dihydrodydrogesteronin (DHD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit dydrogesteroniannostelun jälkeen. Tiedot on esitetty keskiarvoina (SD).

Dydrogesteroni 10 mg		
Parametrit	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)

C _{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Jakautuminen

Laskimonsisäisen dydrogesteroniannoksen jälkeen vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 1400 l. Dydrogesteroni ja DHD sitoutuvat yli 90-prosenttisesti plasmaproteiineihin.

Biotransformaatio

Suun kautta annosteltuna dydrogesteroni metaboloituu nopeasti DHD:ksi. Dydrogesteronin päämetaboliitin, 20 α -dihydrodydrogesteronin (DHD), huippupitoisuus saavutetaan 1,5 tunnin kuluttua annostelusta. DHD:n plasmapitoisuudet ovat merkittävästi korkeammat kuin dydrogesteronin. DHD:n suhde dydrogesteroniin laskettaessa plasman pitoisuus aikakäyrän alla olevana pinta-alana (area under the curve, AUC) on noin 40 ja C_{max}-menetelmällä noin 25. Dydrogesteronin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 5–7 tuntia ja DHD:n 14–17 tuntia. Kaikki syntyvät metaboliitit säilyttävät 4,6-dieeni-3-oni -muodon, kun taas 17 α -hydroksylaatiota ei tapahdu, mikä selittää estrogeenisen ja androgeenisen aktiivisuuden puuttumisen.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkityn dydrogesteronin ottamisen jälkeen 63 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan. Plasman kokonaispuhdistuma on 6,4 l/min. Täydellinen erittyminen tapahtuu 72 tunnissa. DHD erittyy virtsaan pääasiallisesti glukuronihappokonjugaattina.

Lineaarisuus/ ei-lineaarisuus

Sekä kerta-annoksen että toistuvan annoksen farmakokinetiikka on lineaarinen annosteltaessa 2,5–10 mg dydrogesteronia suun kautta. Dydrogesteronin ja DHD:n farmakokinetiikka ei siis muutu toistuvan annostelun seurauksena. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmen hoitopäivän jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinistä lisätietoa turvallisuudesta lääkkeen määrääjälle kohdepopulaatiosta ei ole, kuin se, joka on esitetty valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tämä lääke voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle. Lääkkeitä, joita ei enää tarvita, ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Maissitärkkelys

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Tabletti	Tabletin väri	Koostumus
estradioli 2 mg	tiilenpunainen	Titaanidioksidi (E171) Punainen rautaoksidi (E172)

		Musta rautaoksidi (E172) Keltainen rautaoksidi (E172) Hypromelloosi Makrogoli Talkki
estradioli 2 mg dydrogesteroni 10 mg	keltainen	Titaanidioksidi (E171) Keltainen rautaoksidi (E172) Hypromelloosi Makrogoli Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost

28, 84 (3 x 28) tai 280 (10 x 28) tabletin kalenteripakkaus PVC/alumiini-läpipainopakkaus kotelossa.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 14 tilienpunaista kalvopäällysteistä tablettia ja 14 keltaista kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääke voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle. Lääkkeitä, joita ei enää tarvita, ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Theramex Ireland Limited
 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane
 Spencer Dock, Dublin 1
 D01 YE64
 Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12650

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02 kesäkuu 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 syyskuu 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Femoston 2/10 filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tegelröd tablett innehåller estradiol-hemihydrat motsvarande 2 mg estradiol.

Varje gul tablett innehåller estradiol-hemihydrat motsvarande 2 mg estradiol och 10 mg dydrogesteron.

Hjälpämne med känd effekt

laktosmonohydrat 118,2 mg (tegelröd filmdragerad tablett) och 109,4 mg (gul filmdragerad tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Runda, bikonvexa tabletter, märkta 379 på ena sidan (7 mm).

Tegelröd 2 mg tablett och gul 2 mg/10 mg tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med mer än 6 månader sedan senaste menstruation.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Femoston 2/10 är ett preparat för kontinuerlig sekventiell HRT för oral användning.

Östrogenet ges kontinuerligt. Progestogenet ges sekventiellt under de sista 14 dagarna i varje 28-dagars cykel.

Behandlingen börjar med en tegelröd tablett dagligen under de första 14 dagarna, följt av en gul tablett dagligen under de följande 14 dagarna som anges på 28-dagars kalenderförpackningen.

Femoston 2/10 ska tas kontinuerligt utan avbrott mellan förpackningar.

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

Generellt ska sekventiell kombinerad behandling påbörjas med Femoston 1/10.

Beroende på det kliniska svaret kan dosen justeras därefter.

Patienter som byter från ett kontinuerligt sekvenspreparat eller cykliskt preparat ska påbörja behandling med Femoston 2/10 efter att den föregående 28-dagars behandlingscykeln har avslutats. Patienter som byter från en annan kontinuerlig, kombinerad behandling kan påbörja behandlingen när som helst.

En glömd dos ska tas så snart det upptäcks. Om mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen skulle ha tagits ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid ordinarie tidpunkt. Att glömma en dos kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

Femoston 2/10 kan tas oberoende av intag av mat.

Pediatrik population:

Det finns ingen relevant indikation för Femoston 2/10 för en pediatrik population.

4.3 Kontraindikationer

- känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometrie cancer)
- odiagnostiserad genital blödning
- obehandlad endometrie hyperplasi
- tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- porfyri
- meningiom eller tidigare meningiom
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar. Under behandlingen 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 barnmorska (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet, t.ex. 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 noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Femoston 2/10, detta gäller speciellt:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis

- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärflighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är det en förhöjd risk för endometriehyperplasi och carcinom när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risken 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 avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett progestogen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-progestogen hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med HRT-behandling med enbart östrogen.
- Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-progestogen i kombination eller för de som behandlats med enbart östrogen. Risken är beroende av HRT-behandlingens längd.

Kombinerad östrogen-progestogen behandling:

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, the Women's Health Initiative study (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-progestogen i kombination, vilket blir påtaglig efter cirka 3 (1–4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen:

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlades med enbart östrogen. Observationsstudier har oftast visat en liten ökning av risken att få en bröstcancerdiagnos vilken är lägre än hos kvinnor som behandlas med kombinationen östrogen-progestogen (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om

HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen-progestogen, ökar densiteten i mammografibilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys finns det en något förhöjd risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen, som blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien (Women's Health Initiative), kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolism

- HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk av 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).
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
- 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 HRT 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'hög svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom (CAD)

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

Kombinerad östrogen-progestogenbehandling:

Den relativa risken för kranskärslsjukdom är något ökad under behandling med kombinerat östrogen-progestogen HRT. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-progestogen, 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 hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen-progestogen 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).

ALAT-förhöjning

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Meningiom

Förekomst av meningiom (ett eller flera) har rapporterats i samband med användning av estradiol/dydrogesteron. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling som innehåller estradiol/dydrogesteron stoppas (se avsnitt 4.3). Tumörkrympning har observerats efter att behandlingen satts ut.

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 östrogen eller HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden av tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller 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 bindarproteiner 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 (angiotensin/reninsubstrat, 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 HRT eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Denna östrogen-progestogen kombinationsbehandling är inte ett preventivmedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Effektiviteten av östrogen och progestogen kan försämrats:

- Metabolismen av östrogener och progestogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt P450-enzym, såsom antikonvulsiva

medel (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

- Trots att ritonavir och nelfinavir är kända starka hämmare har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.
- Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och progestogener.
- Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och progestogener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Effekten av östrogeninnehållande HRT på andra läkemedel

Då preventivmedel med östrogener har tagits samtidigt med lamotrigin, har dessa visat sig ge en betydande sänkning av lamotriginkoncentrationer i plasma till följd av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan försämra anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan HRT och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion förekomma. Detta kan leda till försämrade anfallskontroll hos kvinnor som använder båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Femoston 2/10 är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Femoston 2/10 ska behandlingen avbrytas omedelbart.

Det finns inga adekvata data från användning av estradiol/dydrogesteron i gravida kvinnor. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och progestogen.

Amning

Femoston 2/10 är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Femoston 2/10 är inte indicerat för fertila kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Femoston 2/10 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlas med estradiol/dydrogesteron i kliniska prövningar är huvudvärk, magsmärta, bröstsmärta/ömhet och ryggsmärta.

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar (n=4929) med en frekvens som framgår nedan.

*Biverkningar från spontana rapporter som inte observerats i kliniska prövningar har tillskrivits frekvensen ”sällsynt”:

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000
Infektioner och infestationer		Vaginal candidainfektion	Cystit-liknande symtom	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade			Ökning i storlek av leiomyom	
Blodet och lymfsystemet				Hemolytisk anemi*
Immunsystemet			Överkänslighet	
Psykiska störningar		Depression, nervositet	Libido-förändringar	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän, yrsel		Meningiom*
Ögon				Ökad buktning av kornea*, intolerans mot kontaktlinser*
Hjärtat				Hjärtinfarkt
Blodkärl			Ventrombos, hypertoni, perifer kärlsjukdom, åderbräck	Stroke*
Magtarmkanalen	Buksmärta	Illamående, kräkning, spändhet i buken (inklusive flatulens)	Dyspepsi	
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion, ibland med gulsot, asteni eller obehag, buksmärta, gallblåsesjukdom	
Hud och subkutan vävnad		Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag, urtikaria, pruritus)		Angioödem, vaskulär purpura, erytema nodosum*, kloasma eller melasma, vilket kan kvarstå efter avslutad behandling*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta			Benkramper*

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta/ömhet i bröstet	Menstruationsrubbingar (inklusive postmenopausala stänklödningar, metrorragi, menorragi, oligo- eller amenorré, oregelbunden menstruation, dysmenorré), bäckensmärta, vaginala flytningar	Bröstförstoring, premenstruellt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteniska tillstånd (asteni, trötthet, sjukdomskänsla), perifera ödem		
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning	

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.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut riskbaserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI- studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50–54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerad östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

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

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50–59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerad östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

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

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Risk och 95 % KI	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI)
Enbart CEE-östrogener			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA östrogen och gestagen[‡]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)
*WHI-studie på kvinnor utan livmoder, som inte visade ökad risk för bröstcancer [‡] 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.			

Risken för endometrie-cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder:

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

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

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

Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen 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 % 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 år 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 troligast under det första året av HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Risk och 95 % KI	Extra fall per 1000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)^c			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinerat östrogen-progestogen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

^c Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-progestogenbehandling är associerad 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).

Kombinerade WHI-studier – Adderad risk för stroke^d över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Risk och 95 % KI	Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^d Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och haemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/progestogen

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade:

Både benigna och maligna östrogen-beroende neoplasier, t.ex. endometriecancer och ovarialcancer. Ökad storlek av meningiom.

Immunsystemet:

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

Metabolism och nutrition:

Hypertriglyceridemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Sannolik demens, chorea, exacerbation av epilepsi

Blodkärl:

Arteriell tromboembolism

Magtarmkanalen:

Pankreatit (hos kvinnor med tidigare hypertriglyceridemi)

Hud och subkutan vävnad:

Erythema multiforme

Njurar och urinvägar:

Urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Fibrocystisk bröstsjukdom, cervixerosion

Medfödda och/eller genetiska störningar:

Aggraverad porfyri

Undersökningar:

Total ökning av sköldkörtelhormoner

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Både estradiol och dydrogesteron är substanser med låg toxicitet. Symtom som illamående, kräkning, ömhet i bröstet, yrsel, magsmärta, dåsighet/trötthet och bortfallsblödning kan uppkomma vid överdosering. Det är osannolikt att någon specifik eller symptomatisk behandling är nödvändig.

Pediatrik population:

Ovanstående information gäller även för överdosering hos barn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner, gestagener i kombination med estrogener, sekvenspreparat. ATC-koden är G03FB08.

Estradiol

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

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller ovariectomi.

Dydrogesteron

Dydrogesteron är ett oralt aktivt progestogen med en aktivitet jämförbar med parenteralt administrerat progestogen.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Tillägg av progestogen reducerar kraftigt den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi

hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster
- Lindring av menopausala symtom erhöles under de första veckorna av behandlingen.

Regelbunden bortfallsblödning rapporterades hos 89 % av kvinnorna med en medelvaraktighet på 5 dagar. Bortfallsblödning startade vanligtvis vid medeldag 28 i cykeln. Genombrottsblödning och/eller stänklödning uppkom hos cirka 22 % av kvinnorna under de tre första månaderna av behandlingen och hos 19 % av kvinnorna under behandlingsmånad 10 – 12. Amenorré (ingen blödning eller stänklödning) rapporterades vid 12 % av cyklerna under det första behandlingsåret.

- Förebyggande av osteoporos

Östrogenbrist vid menopaus är associerad med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Östrogens effekt på benmineraltäteten är dosberoende. Skyddet mot dessa effekter tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultatet från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller i kombination med progestogen, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer samt andra osteoporotiska frakturer. HRT kan också förebygga frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos, men bevisen för detta är begränsade.

Efter två års behandling med Femoston 2/10 hade benmineraltäteten (BMD) i ländryggen ökat med 6,7 % ± 3,9 % (medelvärde ± SD). 94,5 % av kvinnorna bibehöll eller ökade sin BMD i ländryggsområdet under behandlingen.

Femoston 2/10 hade också effekt på BMD i höften. Efter två års behandling med Femoston 2/10 var ökningen 2,6 % ± 5,0 % (medelvärde ± SD) i lårbenshalsen, 4,6 % ± 5,0 % (medelvärde ± SD) i trochanter och 4,1 % ± 7,4 % (medelvärde ± SD) i Ward's triangle. 71–88 % av kvinnorna bibehöll eller ökade sin BMD i de 3 höftområdena efter behandling med Femoston 2/10.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estradiol

Absorption

Absorption av estradiol är beroende av partikelstorlek: estradiol i mikroniserad form absorberas lätt från magtarmkanalen.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga steady-state-värdena av de farmakokinetiska parametrarna för estradiol (E2), estron (E1) och estronsulfat (E1S) för varje dos av estradiol i mikroniserad form. Värdena presenteras som medelvärde (SD).

Estradiol 2 mg				
Parametrar	E2	E1	Parametrar	E1S
C _{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C _{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C _{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C _{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
C _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/ml)	1619 (733)	10 209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	307,3 (224,1)

Distribution

Östrogener kan finnas obundna eller bundna. Cirka 98-99 % av estradioldosen binds till plasmaproteiner, där cirka 30-50 % binds till albumin och cirka 46-69 % till könshormonbindande globulin (SHBG).

Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras estradiol i stor utsträckning. De huvudsakliga okonjugerade och konjugerade metaboliterna är estron och estronsulfat. Dessa metaboliter kan bidra till östrogenaktiviteten, antingen direkt eller efter omvandling till estradiol. Estronsulfat kan genomgå enterohetapisk cirkulation.

Eliminering

I urinen är det huvudsakligen glukuronider av estron och estradiol. Halveringstiden för eliminering är mellan 10-16 h.

Östrogener utsöndras i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

Dos- och tidsberoende

Efter daglig oral administrering av Femoston nådde estradiolkoncentrationerna steady-state efter cirka fem dagar. Generellt tycktes steady-statekoncentrationer nås inom 8 till 11 dagars dosering.

Dydrogesteron

Absorption

Efter oral administrering absorberas dydrogesteron snabbt med T_{max} mellan 0,5 och 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten av dydrogesteron (20 mg dos oralt jämfört med 7,8 mg intravenös infusion) är 28 %.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna vid steady state för dydrogesteron (D) och dihydrodydrogesteron (DHD). Värdena presenteras som medelvärde (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
Parametrar	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C _{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Distribution

Efter intravenös administrering av dydrogesteron är steady-statevolymen av distribution cirka 1400 l. Dydrogesteron och DHD är till mer än 90 % bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Dydrogesteron metaboliseras snabbt till DHD efter oral administrering. Nivåerna av den huvudsakliga aktiva metaboliten 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) är som högst cirka 1,5 timme efter dosering. Plasmanivåerna av DHD är väsentligt högre jämfört med moderläkemedlet. AUC och C_{max} förhållandet av DHD till dydrogesteron är i ordningen 40 respektive 25. Genomsnittlig terminal halveringstid av dydrogesteron och DHD varierar mellan 5 till 7, respektive 14 till 17 timmar. Ett vanligt kännetecken hos alla karakteriserade metaboliter är retentionen av 4,6 dien-3-on konfiguration av moderläkemedlet och frånvaron av 17 α -hydroxylering. Detta förklarar bristen på östrogen och androgen effekt av dydrogesteron.

Eliminering

Ett genomsnittligt värde på 63 % av dosen utsöndras i urinen efter oral administrering av märkt dydrogesteron. Total plasma clearance är 6,4 l/min. Utsöndringen är fullständig inom 72 timmar. DHD förekommer i urinen övervägande som glukuronsyrakonjugat.

Dos- och tidsberoende

Farmakokinetiken för endos och flerdos är linjär för det orala dosintervallet 2,5 till 10 mg. En jämförelse mellan

kinetiken för endos och flerdos visar att farmakokinetiken av dydrogesteron och DHD är oförändrad som ett resultat av upprepad dosering. Steady-state uppnåddes efter 3 dagars behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data som är relevant för förskrivaren för målgruppen utöver det som redan är inkluderat i andra avsnitt av produktresumén.

Miljöriskbedömning:

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Majsstärkelse
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Formulering	Tablettfärg	Sammansättning
2 mg estradiol	tegelröd	Titandioxid (E171) Röd järnoxid (E172) Svart järnoxid (E172) Gul järnoxid (E172) Hypromellos Makrogol Talk
2 mg estradiol och 10 mg dydrogesteron	gul	Titandioxid (E171) Gul järnoxid (E172) Hypromellos Makrogol Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderförpackningar med 28, 84 (3 x 28) eller 280 (10 x 28) tabletter i PVC-aluminium-blister i en tryckt

kartong.

Varje blister innehåller 14 tegelröda filmdragerade tabletter och 14 gula filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House, Park Lane
Spencer Dock, Dublin 1
D01 YE64
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12650

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 juni 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 13 september 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2024