

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.

Vaihdevuositiloihoidon 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
- 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 ennen aikaisten 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 sisätutkimus) kiinnittäen erityisesti huomiota käytön vasta-aiheisiin ja käyttöä koskeviin varotoimenpiteisiin. Hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata säännöllisesti. Seurantakäyntien 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 vaaratekiäjät (ks. alla)
- estrogeeni-riippuvaisten kasvainten vaaratekiäjät, 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
- meningeoma.

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 päänsärlyn 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-käyttäjiiin 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

On olemassa näyttöä siitä, että estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoitoon liittyy lisääntynyt rintasyöpäriski. Tämä saattaa koskea myös pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa, riippuen hoidon kestosta.

Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito:

- Satunnaistetussa lumekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa on johdonmukaisesti todettu, että rintasyövän riski on tavallista suurempi naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoon estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmiä. Tämä riski on havaittavissa noin kolmen vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.8).

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 merkittävästi matalampi kuin on havaittu estrogeeni-keltarauhashormoniyhdistelmähoidolla (ks. kohta 4.8).

Kohonnut riski on havaittavissa muutaman vuoden ajan, mutta se palaa lähtötasolle muutaman (korkeintaan viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta.

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 hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

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

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 väliajasta 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. antitrombiinin, 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 kehityy 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).

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.
- 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 indusioivia 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.

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 aikaiseen 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 koneiden käyttökykyyn

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

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 esiintymislukuaan ”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	Kystiittia 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 (esim. ihottuma, nokkosihottuma, kutina)		Angioedeema, vaskulaarinen 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 merkittävästi pienempi kuin estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa käyttäneiden.
- Hoidon kesto vaikuttaa riskin suuruuteen (ks. kohta 4.4).
- Seuraavassa on esitetty tulokset laajimmasta satunnaistetusta lumevertaillusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).

Million Women Study – tutkimuksessa arvioitiin rintasyövän ylimääräinen riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa koskaan käyttämätöntä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana ^a	Riskisuhde #	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana (95 % :n luottamusväli)
Pelkkää estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävä yhdistelmähoito			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

^a Otettu esiintyvyyksiluista kehittyneissä maissa
[#] Yleinen riskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan kasvaa mitä pidempään hoitoa jatketaan.
 Huom: Koska rintasyövän ilmaantuvuus vaihtelee eri EU-maissa, myös ylimääräisten rintasyöpätapausten määrä vaihtelee vastaavasti.

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

Ikäjakauma (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)
Pelkkää estrogeeni (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^b
Estrogeeni ja keltarauhashormoni (CEE+MPA)[‡]			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

^b WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu oli poistettu, ei osoittanut lisääntyneitä 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-vuotiasta 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. endometriumin 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:

Fibrokyttiset rintamuutokset, kohdunkaulan eroosio

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt:

Porfyrian paheneminen

Tutkimukset:

Kilpirauhashormonien kokonaismäärän lisääntyminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon 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 menopausaalioreita. 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.

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

Kliininen tutkimustieto

- Estrogeenipuuhteesta 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 syklää kohden ensimmäisen vuoden aikana.

- Osteoporoosin ehkäisy

Estrogeenin puute menopaussin 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 käyttämättömillä 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 Farmakokinetiikka

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
Cmax (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	Cmax (ng/ml)	25,9 (16,4)
Cmin (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	Cmin (ng/ml)	5,7 (5,9)
Cav (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	Cav (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 glukuronihappokongugaattina.

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.

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 pakkaus koot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12650

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.1997/13.09.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.1.2019