

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femoston conti 0.5 /2.5 tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

28 tablettiä, joista jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg 17 β -estradiolia (hemihydraattina) sekä 2,5 mg dydrogesteronia.

Vaikuttavat apuaineet: laktoosimonohydraatti: laktoosimonohydraattia 117,4 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Pyöreä, kaksoiskupera, jossa on merkintä 379 toisella puolella (7 mm).

Keltainen 0,5/2,5 mg tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) postmenopausaalisten naisten estrogeenivajauksesta johtuviin oireisiin naisille, joilla on vähintään 12 kuukautta viimeisistä kuukautisista.

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta saatu kokemus on vähäinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Femoston conti 0.5 /2.5 on suun kautta otettava, jatkuvaan hoitoon tarkoitettu yhdistelmähormonikorvausvalmiste.

Estrogeenia ja progesteronia annostellaan päivittäin ilman taukoja.

Annostus on yksi tabletti päivässä 28 päivän syklin ajan.

Femoston-valmistetta tulee käyttää jatkuvasti ilman taukoja pakkausten välillä.

Vaihdevuosisoireiden hoidon aloituksessa ja jatkamisessa tulisi käyttää alinta mahdollista annosta, jolla hoitovaste saavutetaan, ja hoidon tulisi kestää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Riippuen vaihdevuosien alkamisajankohdasta sekä vaihdevuosisoireiden voimakkuudesta, jatkuva yhdistelmäkorvaushoito voidaan aloittaa Femoston conti 0.5/2.5 -valmisteella. Naisille, joilla menopaussi on ollut luonnollinen, hoito tulee aloittaa aikaisintaan 12 kuukauden kuluttua viimeisistä kuukautisista. Kirurgisesti aiheutetussa menopaussissa hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Hoitovasteesta riippuen, annosta voidaan säätää sopivaksi hoidon aloituksen jälkeen.

Naisten, jotka vaihtavat syklisestä tai jatkuvasta, sekventiaalisesta hoidosta, tulisi aloittaa Femoston conti 0.5/2.5 -hoito aiemman hoito-ohjelman päättymistä seuraavana päivänä. Naiset, jotka vaihtavat jatkuvasta yhdistelmäkorvaushoidosta, voivat aloittaa hoidon milloin tahansa.

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

Femoston conti 0.5/2.5 voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

Pediatriset potilaat:

Femoston conti 0.5/2.5 -valmisteen käyttö pediatristen potilaiden hoitoon ei ole asianmukaista.

4.3 Vasta-aiheet

- todettu, sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- todetut tai epäillyt estrogeeni-riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumin syöpä)
- selvittämätön verenvuoto emättimestä
- hoitamaton endometriumin hyperplasia
- aiempi tai tämänhetkinen laskimoperäinen tromboembolia (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- todetut trombofiiliset häiriöt (esim. C-proteiini, S-proteiini tai antitrombiinin vajaumus, 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.

Ennenaikaisen menopaussin hoitoon käytettävän hormonikorvaushoidon riskeistä on vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on nuoremmilla naisilla alhainen, hyötyjen ja riskien suhde saattaa näillä naisilla olla suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

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”). 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 conti 0.5/2.5 -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 (systeeminen lupus erythematosus)
- sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- meningeooma.

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-käyttäjiiin verrattuna (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski on lisääntynyt vähintään 10 vuoden ajan.
- Progestiinin lisääminen kuukauden/28 päivän kierron aikana vähintään 12 päivän ajaksi tai jatkuva estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito naisille, joilta kohtua ei ole poistettu, vähentää pelkkää estrogeeniä sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää suurentunutta riskiä.
- Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos läpäisyvuotoa ja tiputtelua esiintyy pian hoidon aloittamisesta tai se jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen, syy tähän on tutkittava esimerkiksi kohdun limakalvobiopsian avulla, mahdollisen pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

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

Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito:

- Sekä satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Women's Health Initiative -tutkimuksessa (WHI)) että epidemiologisissa tutkimuksissa todettiin lisääntynyt rintasyöpäriski naisilla, jotka ovat käyttäneet hormonikorvaushoitoon estrogeeni-progestiiniyhdistelmää. Riskin lisääntyminen kehittyi n. 3 vuoden aikana (ks. kohta 4.8).

Pelkkää estrogeeniä sisältävä hoito:

- WHI-tutkimuksessa ei todettu rintasyöpäriskin lisääntymistä naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeeniä. Epidemiologisissa tutkimuksissa on useimmiten todettu lievää rintasyöpäriskin lisääntymistä; riski on kuitenkin huomattavasti alempi kuin estrogeeni-progestiini-yhdistelmää käyttäneillä (ks. kohta 4.8).

Lisääntynyt riski havaitaan muutaman vuoden hoidon jälkeen, mutta se palaa ennalleen muutaman (enintään viiden) vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito, voimistaa mammografiakuvissa näkyvän rintarauhasen tiheyttä, mikä voi haitata rintasyöpälöydösten havaitsemista röntgenkuvauksessa.

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

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3 - 3-kertainen laskimoperäisen tromboemboolian (VTE) eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian suurentunut riski. VTE on todennäköisempi ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Aiemmin todetut tromboemboliset tilat lisäävät VTE:n riskiä, ja hormonikorvaushoito saattaa osaltaan lisätä tätä riskiä. Tästä syystä hormonikorvaushoito on näillä potilailla vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
- Yleisesti tunnistettuihin VTE:n riskitekijöihin kuuluvat estrogeenin käyttö, ikä, suuret leikkaukset, pitkittynyt liikkumattomuus, vaikea lihavuus (painoindeksi $>30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, SLE ja syöpä. Yksimielisyyttä laskimolaajentumien merkityksestä VTE:n vaaratekijänä ei ole.
- Kuten kaikille potilaille leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoitoa saaville naisille tulee harkita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, joilla estetään leikkauksen jälkeisen laskimoperäisen tromboemboolian kehittyminen. Hormonikorvaushoito suositellaan keskeytettäväksi tilapäisesti neljä - kuusi viikkoa ennen elektivistä leikkausta, jos leikkausta seuraa pitkittynyt immobilisaatio. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin liikuntakyky on täysin palautunut.
- Naisille, joilla ei ole todettu laskimoperäisiä tromboemboolioita, mutta joiden 1. asteen sukulaisilla on nuorella iällä todettu trombooseja, voidaan tarjota seulontatutkimuksia. Seulontatutkimusten rajoitteista tulee kertoa huolellisesti potilaalle ennen tutkimuksia (vain osa trombofiilistä häiriöstä voidaan todeta seulonnoissa). Jos todetaan trombofiilinen häiriö, joka tunnistetaan sukuanamneesissa olevaksi laskimotukokseksi tai jos häiriö on vakava (esim. antitrombiini-, S-proteiini- tai C-proteiini-puutokset tai häiriöiden yhdistelmä), hormonikorvaushoito katsotaan vasta-aiheeksi.
- Niiden naisten osalta, jotka jo saavat antikoagulanttihoitoa, on hormonikorvaushoidon riskit ja hyödyt punnittava tarkoin.
- Jos hoidon aloittamisen jälkeen ilmenee laskimoperäisiä tromboemboolioita, valmisteiden käyttö on lopetettava. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdollisten tromboembolisten oireiden ilmaantuessa (esim. raajan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, dyspnea).

Sepelvaltimotauti (CAD)

Satunnaistetut kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet, että estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoidosta tai pelkästä estrogeenikorvaushoidosta olisi kardiovaskulaarista hyötyä naisille, joilla on tai ei ole sepelvaltimotautia.

Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito:

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman lisääntynyt estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski riippuu voimakkaasti iästä, estrogeeni-progestiinin käytöstä aiheutuvia ylimääräisiä sepelvaltimotapauksia todetaan erittäin vähän vaihdevuosi-ikää lähestyvillä terveillä naisilla, mutta tapausten määrä nousee iän myötä.

Pelkkää estrogeenia sisältävä hoito:

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu sepelvaltimotaudin lisääntynyttä riskiä naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka saivat pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa.

Iskeeminen aivohalvaus

Yhdistettyyn estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoitoon ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai menopaussin alkamisesta

kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvausriski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, hormonikorvaushoitoa saavien naisten iskeemisen aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy 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 muutamia plasman triglyseridipitoisuuden noususta johtuvia pankreatiittitapauksia on raportoitu estrogeenihoidon yhteydessä näillä naisilla.
- 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 todennäköisen dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka ovat aloittaneet jatkuvan yhdistelmävalmistehoidon tai pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.
- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Tämä estrogeeni-progestiini-yhdistelmävalmiste ei ole tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Estrogeenin ja progestiinin 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 antikongulsantit (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).
- Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikka ovat vahvoja inhibiittoreita, päinvastoin omaavat indusioivia ominaisuuksia kun niitä käytetään yhtäaikaan 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 conti 0.5/2.5 ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Valmisteen käyttö tulee välittömästi lopettaa, jos raskaus todetaan hoidon aikana.

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 conti 0.5/2.5 ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Femoston conti 0.5/2.5 ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Femoston conti 0.5/2.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä 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 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 (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 postmenopausaalinen tiputtelu, metrorragia, menorragia, oligomenorrea/ amenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, dysmenorrea), lantiokipu, kohdunkaulan-erite	Rintojen koon kasvu, PMS-oireet	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Asteniset tilat (heikkous, väsymys, huonovointisuus), raajojen turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	Painon lasku	

Rintasyöpäriski:

- Naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiini-yhdistelmää yli 5 vuoden ajan, on todettu jopa kaksinkertainen riski saada rintasyöpä.
- Pelkkää estrogeeniä käyttäneillä riskin lisääntyminen on huomattavasti alhaisempi kuin estrogeeni-progestiini-yhdistelmää käyttäneillä.
- Hoidon kesto vaikuttaa riskin suuruuteen (ks. kohta 4.4)
- Tulokset laajimmasta satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS):

Million Women study – arvio rintasyövän lisääntyneestä riskistä 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakausma (vuosia)	Ylimääräiset tapaukset tuhatta ei-käyttäjää kohden 5 vuoden aikana ^a	Riskisuhte #	Ylimääräiset tapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohden 5 v. aikana (95 % CI)
----------------------	---	--------------	---

		Pelkkää estrogeeniä sisältävä HRT	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		Estrogeeni-progestiini-yhdistelmä	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
^a Otettu esiintyvyyksiluvuista kehittyneissä maissa # Yleinen riskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio, vaan nousee hoidon jatkumisen myötä Huom: Koska rintasyövän esiintyvyys vaihtelee eri EU-maissa, myös ylimääräisten rintasyöpätapausten määrä muuttuu samassa suhteessa.			

USA WHI-tutkimukset – rintasyövän lisääntynyt riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakausma (vuosia)	Esiintyvyys tuhatta lumelääkettä saanutta kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 % luottamusväli	Ylimääräiset tapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohden 5 v. aikana (95 % CI)
		Pelkkä estrogeeni (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^b
		Estrogeeni-progestiini-yhdistelmä (CEE+MPA) †	
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
^b WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu oli poistettu, ei osoittanut lisääntynyttä rintasyövän riskiä † Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet saaneet HRT-hoitoa ennen tutkimusta, riskin ei todettu lisääntyneen ensimmäisten 5 vuoden aikana: 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin ei-käyttäjillä.			

Endometriumien syövän riski:

Postmenopausaalissa vaiheessa olevat naiset, kohtua ei ole poistettu:

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

Pelkkää estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella naisille, joilta ei ole poistettu kohtua, sillä tämä lisää endometriumien syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Epidemiologisissa tutkimuksissa hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen endometriumien syövän riskin suurentuminen vaihteli 5:stä 55:een ylimääräiseen diagnosoituun tapaukseen tuhatta 50-65-vuotiasta naista kohden.

Progestiinin lisääminen estrogeenihoitoon vähintään kierron 12 päivän ajaksi saattaa vähentää suurentunutta riskiä. MWS-tutkimuksessa viiden vuoden yhdistelmähormonikorvaushoito (jaksoittainen tai jatkuva) ei lisännyt endometriumien syövän riskiä (suhteellinen riski 1,0 (0,8-1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeeniä 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 prosenttin 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 1,3-3-kertainen suhteellisen VTE-riskin (syvä laskimotukos tai keuhkoembolia). Tämä ilmenee todennäköisimmin ensimmäisen hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset – VTE:n lisääntynyt riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Esiintyvyys tuhatta lumelääkettä saanutta kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 % luottamusväli	Ylimääräiset tapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohden
Suun kautta otettava estrogeeni ^c			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettava estrogeeni-progestiini-yhdistelmä			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
^c tutkimus naisilla, joilta kohtu on poistettu			

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman lisääntynyt yli 60-vuotiailla estrogeeni-progestiini-yhdistelmää käyttävillä (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoitoon ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen suhteellinen iskeemisen aivohalvauksen riski. Aivoverenvuotoriski ei lisääny hormonekorvaushoidon myötä. Tämä suhteellinen riski ei riipu iästä tai hoidon kestosta, mutta koska aivohalvausriski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, hormonekorvaushoitoa saavien naisten riski saada aivohalvaus lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten yhdistelmä – iskeemisen aivohalvauksen^d lisääntynyt riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Esiintyvyys tuhatta lumelääkettä saanutta naista kohden 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 % luottamusväli	Ylimääräiset tapaukset tuhatta HRT-käyttäjää kohden 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:

SLE (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

Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt:

Porfyrian paheneminen

Tutkimukset:

Kilpirauhashormonien kokonaismäärän lisääntyminen

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03FA14

Estradioli

Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli vastaa kemiallisesti ja biologisesti luonnollista ihmisen endogeenistä estradiolia. Se korvaa estrogeenituotannon heikentymisen menopausaalisilla naisilla ja vähentää menopausaalisia oireita.

Dydrogesteroni

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

Koska estrogeenit lisäävät endometriumin kasvua, pelkkä estrogeenihoito lisää endometriumin hyperplasian ja syövän riskiä. Progesteriinin lisääminen hoitoon vähentää suuresti estrogeenin indusoiman endometriumin hyperplasian riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Kliininen tutkimustieto

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

Femoston conti 0.5/2.5 -valmisteella kohtalaiset ja vaikeat kuumat aallot vähenivät tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna neljännen viikon jälkeen. Kohtalaisten ja vaikeiden kuumien aaltojen määrä väheni edelleen 13 viikon hoitojakson loppuun mennessä.

Kahdessa tutkimuksessa amenorrea (ei vuotoja eikä tiputtelua) todettiin 91 % :lla ja 88 % :lla naisista hoitokuukausien 10-12 aikana. Epäsäännöllistä vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 10 % :lla ja 21 % :lla naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 9 % :lla ja 12 % :lla hoitokuukausien 10-12 aikana.

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 estradiolin kerta-annoksen jälkeen. Tiedot on esitetty keskiarvoina (SD).

Estradioli 0,5 mg				
Parametrit	E2	E1	Parametrit	E1S
C _{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml)	6,98 (3,32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-	-
C _{av} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC _{0-t} (pg·h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	82,0 (42,6)

Jakautuminen

Estrogeenit ovat joko vapaana tai sitoutuneina. Noin 98-99 % estradioliannoksesta sitoutuu plasman proteiineihin, josta noin 30-52 % albumiinin 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 ½:sta 2½ tuntiin. Dydrogesteronin absoluuttinen hyötyosuus on 28 % (verrattaessa 20 mg oraalista annosta 7,8 mg:n laskimonsisäiseen infuusion).

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

Dydrogesteroni 2,5 mg		
Parametrit	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C _{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
C _{av} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Maissitärkkelys

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli 3350

Polyvinyylialkoholi

Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiinilämpainopakkaus kotelossa.
Pakkauskoot 28, 84, 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25589

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.07.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.05.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2017