

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femoston conti 1/5 tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

28 tablettia, joista jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg 17 $\beta$ -estradiolia (hemihydraattina) sekä 5 mg dydrogesteronia.

Vaikuttavat apuaineet: laktoosimonohydraatti: laktoosimonohydraattia 114,7 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

Lohenpunainen 1/5 mg tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) postmenopausaalisten naisten estrogeenivajauksesta johtuviin oireisiin naisille, joilla on vähintään 12 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 conti 1/5 on jatkuvaan hoitoon tarkoitettu suun kautta annosteltava yhdistelmähormonikorvausvalmiste.

Estrogeenia ja progesteronia annostellaan päivittäin ilman taukoja.

Annostus on yksi tabletti päivässä 28 päivän syklin ajan.

Femoston conti 1/5 -valmistetta on käytettävä 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 1/5 -valmisteella. Naisille, joilla menopaussi on ollut luonnollinen, hoito tulee aloittaa aikaisintaan 12 kuukauden kuluttua viimeisistä kuukautisista. Kirurgisesti aiheutetussa menopauksissa 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 1/5 -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 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 conti 1/5 voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

#### Pediatriset potilaat:

Femoston conti 1/5 -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 varoitukset**

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 sisätutkimus) kiinnittäen erityisesti huomiota käytön vasta-aiheisiin ja käyttöä koskeviin varoimenpiteisiin. Hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata säännöllisesti. Seurantakäytien väli ja suoritettavat tutkimukset määritellään yksilöllisesti. Potilasta tulee neuvoa, minkälaiset muutokset rintoissa 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 conti 1/5 -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 (systeminen 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 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-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

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 ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), 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 ikäsidonomainen, 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 vaihdevuosiensa 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, saamelaisilla esiintyvä 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 antikonsulantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) 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 conti 1/5 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 1/5 ei ole tarkoitettu käytettäväksi imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Femoston conti 1/5 ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Femoston conti 1/5 -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	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, hermostuneisuus	Libidon muutokset	
Hermosto	Päänsärky	Migreeni, heitehuimaus		Meningeooma*
Silmät				Sarveiskalvon kaarevuuden voimistuminen*, piilolinssien huono sieto*
Sydän				Sydäninfarkti
Verisuonisto			Laskimoperäinen tromboembolia, kohonnut verenpaine, ääreisverenkierto-häiriöt, suonikohjut	Aivohalvaus*
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Pahoinvointi, oksentelu, vatsan	Dyspepsia	

		turvotus (mukaan lukien ilmavaivat)		
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, kohdunkaulanerite	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 <sup>a</sup>	Riskisuhde #	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana (95 % :n luottamusväli)
<b>Pelkkää estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito</b>			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
<b>Estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävä yhdistelmähoito</b>			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

<sup>a</sup> Otettu esiintyvyyksiluista kehittyneissä maissa  
<sup>#</sup> 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)
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) <sup>b</sup>
<b>Estrogeeni ja keltarauhashormoni (CEE+MPA)<sup>‡</sup></b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

<sup>b</sup> WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu on poistettu, ei osoittanut lisääntyneitä rintasyövän riskiä.  
<sup>‡</sup> 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
<b>Pelkkä oraalinen estrogeeni<sup>c</sup></b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Oraalinen estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

<sup>c</sup>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<sup>d</sup> 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)

<sup>d</sup> 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 $\beta$ -estradioli vastaa kemiallisesti ja biologisesti luonnollista ihmisen estradiolia. Se korvaa estrogeenituotannon heikentymisen menopausaalisilla naisilla ja vähentää menopausaalisia oireita. Estrogeenit estävät luun haurastumista menopaussin ja munasarjojen poiston jälkeen.

Dydrogesteroni

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

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

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

## Kliininen tutkimustieto

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

Amenorrea (ei vuotoa eikä tiputtelua) todettiin 88 %:lla naisista 10 - 12 kuukauden hoidon aikana. Epäsäännöllistä vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 15 %:lla ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja 12 %:lla 10 - 12 kuukauden hoidon 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 lääkettä jatketaan.

Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.

Näyttö WHI- ja meta-analysisitutkimuksista 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.

Vuoden Femoston conti 1/5 -hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys (BMD) oli  $4,0 \% \pm 3,4 \%$  (ka.  $\pm$  SD). Lisäksi luuntiheys pysyi ennallaan tai lisääntyi 90%:lla naisista hoidon aikana.

Femoston conti 1/5-valmisteella oli myös vaikutusta lonkan luuntiheyteen. Reisiluun kaulan luuntiheys oli vuoden hoidon jälkeen lisääntynyt  $1,5 \% \pm 4,5 \%$  (ka.  $\pm$  SD),  $3,7 \% \pm 6,0 \%$  (ka.  $\pm$  SD) sarvennoisessa ja  $2,1 \% \pm 7,2 \%$  (ka.  $\pm$  SD) Wardin kolmiossa. Hoidon aikana luun tiheys pysyi ennallaan tai parani 71 %:lla naisista reisiluun kaulassa, 66 %:lla sarvennoisessa ja 81 %:lla Wardin kolmiossa.

## **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).

<b>Estradiol 1 mg</b>				
Parametrit	E2	E1	Parametrit	E1S
Cmax (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	Cmax (ng/ml)	9,3 (3,9)
Cmin (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	Cmin (ng/ml)	2,099 (1,340)
Cav (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	Cav (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	112,7 (55,1)

#### *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) farmakokineettiset parametrit dydrogesteronin kerta-annoksen jälkeen. Tiedot on esitetty keskiarvoina (SD).

<b>Dydrogesteroni 5 mg</b>		
Parametrit	D	DHD
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)		121,36 (63,63)

#### *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 $\alpha$ -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<sub>max</sub>-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 $\alpha$ -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:

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, keltainen ja punainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28, 84 (3 x 28) tai 280 (10 x 28) tabletin kalenteripakkaus PVC-alumiini-läpipainopakkaus kotelossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet 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**

15835

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2000/ 21.11.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.3.2018