

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Femoston, 1 mg+1 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1 mg östradioli (14 tabletti).

Üks tablett sisaldab 1 mg östradioli ja 10 mg düdrogesterooni (14 tabletti).

INN. *Estradiolum, dydrogesteronum*

Teadaolevat toimet omav aine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Östradioli 1 mg tabletid:

Ümar kaksikkumer valge õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „379”.

Düdrogesterooni/östradioli 10 mg/1 mg tabletid:

Ümar kaksikkumer hall õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „379”.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Östrogenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 6 kuud.

Osteoporoosi profülaktika postmenopausis naistel, kellel on kõrgenenud risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mis on näidustatud osteoporoosi profülaktikaks.

Eakad

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pidev sekventsiaalne annustamine.

Östrogeni annustatakse pidevalt. Gestageeni lisatakse sekventsiaalselt iga 28-päevase tsükli viimase 14 päeva jooksul.

Ravi alguses võetakse üks valge tablett üks kord ööpäevas tsükli esimese 14 päeva jooksul ning seejärel üks hall tablett üks kord ööpäevas järgneva 14 päeva jooksul nagu on näidatud 28-päevasel kalenderpakendil.

Femoston'i tuleb võtta pidevalt ilma katkestusteta pakendite vahel.

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat toimivat annust ja lühimat ravikestust (vt ka lõik 4.4).

Üldjuhul tuleb sekventsiaalset kombineeritud ravi alustada Femoston 1/10' ga.

Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest võib annust edaspidi kohandada.

Patsiendid, kes vahetavad ravi mõnelt teiselt pidevalt sekventsiaalselt või tsükliliselt manustatavalt ravimpreparaadilt, peavad lõpetama 28-päevase tsükli ning võivad seejärel üle minna Femoston'i kasutamisele.

Patsiendid, kes vahetavad ravi pidevalt manustatavalt kombineeritud ravimpreparaadilt, võivad ravi alustada mistahes ajal.

Annuse ununemise korral tuleb see võtta esimesel võimalusel. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb ravi jätkata järgmise tabletiga ilma ununenud annust võtmata. Verejooksu või määrimise tekkerisk võib suurenedada.

Femoston'i võib võtta sõltumatult toidukordadest.

Pediaatriline populatsioon

Puudub asjakohane näidustus Femoston'i kasutamiseks lastel.

### 4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Teadaolev, varem esinenud või kahtlustatav rinnanäärmevähk;
- Teadaolevad või kahtlustatavad östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk);
- Teadaolevad või kahtlustatavad gestageensõltuvad kasvaja (meningiom);
- Diagnoosimata genitaalne verejooks;
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- Varem esinenud või olemasolev venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia);
- Teadaolev trombofiilne häire (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4)
- Aktiivne või hiljutine arteriaalne trombembooliline haigus (nt stenokardia, müokardiinfarkt)
- Äge maksahaigus või varem esinenud maksahaigus, mille tõttu muutused maksa funktsionaalsetes uuringutes ei ole taastunud normiväärtusteni
- Porfüüria.
- Teadaolev ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Postmenopausi sümptomite raviks tohib HAR-iga alustada ainult selliste sümptomite puhul, millel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

HAR-ravi saajatel on enneaegse menopausi korral tõendusmaterjal riskide kohta piiratud. Tulenevalt madalast absoluutsest riskist noorematel naistel, võib nendel kasu/riski tasakaal olla soodsam kui vanematel naistel.

#### Meditsiiniline läbivaatus/jälgimine

Enne HAR alustamist või taasalustamist on võimalike ravi vastunäidustuste ja eriolukordade välistamiseks vajalik võtta patsiendilt põhjalik isiklik ja perekondlik anamnees. Füüsilise (sh vaagna- ja rindade) uuringu teostamisel tuleb sellest juhendada ning arvestada vastunäidustuste ja hoiatustega. Ravi ajal on perioodiliselt vajalik teostada kontroll-läbivaatusi, mille sagedus ja iseloom sõltuvad naise ravivajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või õele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Uuringud, sealhulgas vastavad uurimismeetodid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

#### Jälgimist vajavad seisundid

Kui mõni allpool loetletud seisunditest esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse või eelneva HAR-i ajal ägenenud, tuleb patsienti väga hoolikalt jälgida.

Tuleb arvestada, et need seisundid võivad ravi ajal Femoston'iga korduda või ägeneda:

- Leiomüoom (emaka fibroidid) või endometriioos
- Trombemboolilise haiguse riskifaktorid (vt allpool)
- Östrogeen-sõltuvate kasvajate riskifaktorid, nt rinnanäärmevähi esinemine esimese astme lähisugulastel
- Hüpertensioon
- Maksafunktsioonihäired (nt maksa adenoom)
- Suhkurtõbi koos veresoonte kahjustusega või ilma
- Kolelitiaas
- Migreen või (tugev) peavalu
- Süsteemne erütematoosne luupus
- Anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleroos

#### Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- ikterus või maksafunktsiooni häired;
- märkimisväärne vererõhu tõus;
- migreenitaolise peavalu esmakordne teke;
- rasedus.

#### Endomeetriumi hüperplaasia ja vähk

- Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja vähi tekkerisk suurenenud kui pikema aja jooksul manustatakse ainult östrogene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult östrogene kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, see sõltub ravi kestusest ja östrogene annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib risk püsida vähemalt 10 aastat.
- Gestageeni lisamine tsükliliselt vähemalt 12-1 päeval ühe kuu/28 päevase tsükli või pideva kombineeritud östrogeen-gestageen ravi jooksul vähendab naiste puhul, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, oluliselt ainult östrogene sisaldava HAR-iga seotud riski.
- Esimestel ravikuudel võib üksikjuhtudel esineda ebaregulaarset vereeritust ja määrimist. Kui vereeritus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus, pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutuda endomeetriumi biopsia.

#### Rinnanäärmevähk

Üldised tõendid näitavad, et östrogene-gestageeni kombinatsiooni või ainult östrogene sisaldavat hormoonasendusravi saavatel naistel on rinnanäärmevähi tekkerisk suurenenud, mis sõltub hormoonasendusravi kasutamise kestusest.

Östrogene-gestageeni kombineeritud ravi

- Randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus (*Women's Health Initiative* (WHI)) ja prospektiivses epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsis on järjepidevalt näidatud, et ligikaudu 3 (1...4) aasta pärast suureneb rinnanäärmevähi risk naistel, kes saavad HAR-iks östrogene-gestageeni kombinatsioone (vt lõik 4.8).

Ainult östrogene sisaldav ravi

- WHI uuringus ei leitud rinnavähi riski suurenemist hüsterektoomia läbinud naistel, kes kasutasid ainult östrogene sisaldavat HAR. Epidemioloogilistes uuringutes on peamiselt teatatud rinnavähi riski vähesest suurenemisest, mis on väiksem kui östrogene-gestageeni kombinatsiooni kasutajatel täheldatud (vt lõik 4.8).

Mahuka metaanalüüsi tulemused tõendasid, et pärast ravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul ja riski kadumise aeg oleneb eelnenud hormoonasendusravi kestusest. Kui hormoonasendusravi kasutati kauem kui 5 aastat, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

HAR, eriti östrogeeni-gestageeni kombinatsioonid, suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

### **Munasarjavähk**

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki. Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõned teised uuringud, sh WHI uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

### **Venoosne trombembolia**

- HAR on seotud venoosse trombembolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombembolia tekkeriski 1,3...3 kordse suurenemisega. Nende juhtude esinemine on tõenäolisem HAR esimesel aastal kui hiljem (vt lõik 4.8).
- Teadaoleva trombofiilse seisundiga patsientidel on kõrgendatud risk VTE tekkeks ja HAR võib suurendada seda riski. Seetõttu on HAR vastunäidustatud sellistel patsientidel (vt lõik 4.3).
- VTE üldiste teadaolevate riskifaktorite hulka kuuluvad: östrogeenide kasutamine, vanem iga, ulatuslik kirurgiline vahelesegamine, pikaajaline liikumatus, ülekaalulisus (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SEL) ja vähk. Puudub ühtne seisukoht varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE kulus.
- Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid ennetamiseks operatsioonijärgse VTE teket. Kui on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks HAR 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib taasalustada, kui naise liikuvus on täielikult taastunud.
- Naistele, kellel anamneesis ei ole VTE esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib sõeluuringut pakkuda pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).
- Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust trombooliast eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.
- Pidevat antikoagulant-ravi saavatel naistel tuleb hoolikalt kaaluda HAR kasu-riski suhet.
- Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi manustamine katkestada. Patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt arstiga ühendust võtta võimalike trombembooliliste sümptomite tekkel (nt valulik turse jalas, ootamatu valu rindkeres, düspnoe).

### **Südame pärgarterite haigus (SPH)**

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-gestageen kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamisel kaitsvat mõju müokardi infarkti suhtes naistel, kellel esineb SPH või ilma selleta.

Östrogeen-gestageen kombineeritud ravi

Östrogeen-gestageen HAR kasutamisel on SPH suhteline tekkerisk veidi suurenenud. SPH absoluutse riski lähteväärtus on east sõltuv, SPH juhtude arv tervetel menopausi eas naistel östrogeen-gestageeni kasutamisel on väga väike, kuid ea tõustes suureneb.

Ainult östrogeeni sisaldav ravi

Randomiseeritud kontrollitud uuringutes ei täheldatud SPH riski suurenemist hüsterektomia läbinud naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni sisaldavat ravi.

### **Isheemiline insult**

Östrogeen-gestageeni kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi tekkeriski kuni 1,5 kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt east ega menopausi kestusest. Insuldi tekkerisk on east sõltuv, HAR kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks ea tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

### **Teised seisundid**

- Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.
- Varasema hüpertriglütserideemiaga naise tuleks östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel triglütseriidide sisalduse olulist suurenemist vereplasmas, mis põhjustas pankreatiidi teket.
- Eksogeensete östrogeenide kasutamine võib päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid indutseerida või süvendada.
- Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini tagasihaare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Suurened võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) sisaldus.
- HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse suurenemise kohta naistel, kes alustasid pideva kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HAR-ga pärast 65 eluaastat.
- Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **C-hepatiit**

Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viiruse (HCV) kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse suurenemist ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud naiste seas, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradioli asemel teist östrogeeni (nt östradioli), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuid kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naise on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

See östrogeen-gestageeni kombineeritud preparaat ei ole kontratseptiiv.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeuuringuid ei ole teostatud.

Östrogeenide ja gestageenide toimet võivad vähendada:

- Östrogeenide ja gestageenide metabolism võib kiireneeda samaaegsel ravimite metabolismi spetsiifiliselt tsütokroom P450 ensüüme 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 indutseerivate ravimite manustamisel, nt krambivastased ravimid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin), ja infektsioonivastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).
- Ritonaviir ja nelfinaviir, teadaolevalt CYP450 3A4, A5, A7 tugevad inhibiitorid, vastupidi, ilmutavad steroidhormoonidega koosmanustamisel hoopis indutseerivaid omadusi.
- Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad kiirendada östrogeenide ja gestageenide metabolismi üle CYP450 3A4 raja.
- Kliiniliselt võib östrogeenide ja gestageenide kiirenenud metabolism viia toime vähenemisele ja emakaverejooksu profiili muutusele.

#### Östrogeenid võivad takistada teiste ravimite metabolismi:

östrogeenid võivad *per se* inhibeerida ravimeid metaboliseerivaid CYP450 ensüüme konkureeriva inhibeerimise kaudu. Sellega tuleb eriti arvestada kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul nagu

- takroliimus ja tsüklosporiin A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanüül (CYP450 3A4)
- teofülliin (CYP450 1A2).

Kliiniliselt võib see viia mõjutatud ainete plasmataseme tõusule kuni toksiliste kontsentratsioonideni. Seega võib olla näidustatud hoolikas ravimi kontsentratsiooni jälgimine pikema ajaperioodi jooksul ning vajadusel takroliimuse, fentanüüli, tsüklosporiin A ja teofüllini annuse vähendamine.

#### Muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes HCV kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT kontsentratsioone märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etünüülöstradioli asemel teist östrogeeni (nt östradioli), oli ALAT elevatsioonide esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga (vt lõik 4.4).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Femoston ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui Femoston'i ravi ajal rasestutakse, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Praeguseks hästi läbiviidud epidemioloogilised uuringud ei näidanud östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni teratogeenset ega lootetoksilist toimet.

Puuduvad piisavad andmed östradioli/düdrogesterooni kasutamise kohta rasedatel naistel.

#### *Imetamine*

Femoston ei ole imetamise ajal näidustatud.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Femoston ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud ravimi kõrvaltoimed östradioli/düdrogesterooniga ravitud patsientidel on peavalu, kõhuvalu, rindade hellus/valulikkus ja seljavalu.

Kliinilistes uuringutes (n=4929) on täheldatud alltõud sagedustega järgmisi kõrvaltoimeid:

MedDRA- organsüsteemi klasside andmebaas	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Vaginaalne kandidiaas		
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			Leiomüoomi suuruse muutused	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkusreaktsioonid	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Depressioon, närvilisus	Libiido muutused	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Migreen, pearinglus		
<b>Südame häired</b>				Müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>			Venoosne trombemboolia*	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu	Iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksafunktsiooni häired, mõnikord asteenia ja üldise halva enesetunde, nahakollasuse ja kõhuvaluga, sapipõie haigused	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Allergilised nahareaktsioonid, lööve, urtikaaria, pruuritus		Angioödeem, vaskulaarne purpur
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Seljavalu			
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Rindade valulikkus/tundlikkus	Menstruatsiooni-häired (sh menopausijärgnemäärimine, metrorraagia, menorraagia, oligo-/amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon, düsmenorröa, valu vaagna piirkonnas, voolus emakakaelast	Rindade suurenemine, premenstruaalne sündroom	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Asteenilised seisundid (asteenia, väsimus, jõuetus), perifeersed tursed		

MedDRA- organsüsteemi klasside andmebaas	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine	

\*vt allpool lisainfot

### **Rinnanäärmevähi tekkerisk**

- Enam kui 5 aastat östrogeen-gestageen kombineeritud ravi võtnud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi tekkeriski kuni 2-kordset suurenemist.
- Ainult östrogeen-ravi kasutajatel on lisarisk väiksem kui östrogeen-gestageen kombinatsiooni kasutajatel.
- Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Allpool on toodud absoluutse riski hinnangud, mis põhinevad suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel:

### **Prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute mahukaim metaanalüüs**

#### **Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Vanus HARi alguses (aastates)	Esinemus 1000 HARi mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul (50...54 a)*	Risksuhe	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta pärast 5 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	13,3	1,2	2,7
Östrogeen-gestageen kombinatsioon			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
NB! Et rinnanäärmevähi tavapärane esinemissagedus erineb ELs riigiti, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

#### **Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 10-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Vanus HARi alguses (aastates)	Esinemus 1000 HARi mittekasutaja kohta 10 aasta jooksul (50...59 a)*	Risksuhe	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta pärast 10 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	26,6	1,3	7,1
Östrogeen-gestageen kombinatsioon			
50	26,6	1,8	20,8

\* Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
NB! Et rinnanäärmevähi tavapärane esinemissagedus erineb ELs riigiti, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

### **US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist**

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Risksuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95%CI)
CEE ainult östrogeen			



50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA östrogeen ja gestageen <sup>‡</sup>	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud

<sup>‡</sup> ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR kasutanud: pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

### Endomeetriumi vähi tekkerisk

#### Postmenopausis emakaga naised

Endomeetriumi vähi tekkerisk on ligikaudu 5 naisel 1000-st emakaga HAR mittekasutajast.

Emakaga naistel ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamine ei ole soovitatav, kuna see suurendab endomeetriumi vähi tekkeriski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine vahemikus 10 ja 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Gestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. Million Women uuringus ei esinenud kombineeritud HAR (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

### Munasarjavähk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähesel suurenemisega (vt lõik 4.4). Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31–1,56). 50–54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50–54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000st.

### Venoosse trombemboolia tekkerisk

HAR seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3 kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on järgnevad:

#### WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
Suukaudne ainult östrogeen <sup>3</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Suukaudne kombineeritud östrogeen-gestageen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

<sup>3</sup> Uuringus emakata naised

### Pärgarterite haiguse tekkerisk

Pärgarterite haiguse tekkerisk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen/gestageen HAR kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

### Isheemilise insuldi tekkerisk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-gestageen ravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5 kordse suurenemisega. HAR kasutamise ajal hemorraagilise insuldi tekkerisk ei ole suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu east ega kasutamise ajast, aga riski lähteväärtus on east sõltuv, HAR kasutavatel naistel suureneb üldine insuldi tekkerisk ea suurenedes (vt lõik 4.4).

#### **WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi<sup>4</sup> lisariskid kasutamisel 5 aasta jooksul**

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

<sup>4</sup> Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

Teiste östrogeeni/gestageeni (sh östradioli/düdrogesterooni) preparaatidega seoses on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad:

Östrogeen-sõltuvad nii hea- kui ka pahaloomulised kasvajad, s.h endomeetriumi vähk, munasarja vähk. Gestageen-sõltuva neoplasma mõõtmete suurenemine, nt meningioom.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired:

Hemolüütiline aneemia

#### Immuunsüsteemi häired:

Süsteemne erütematoosne luupus

#### Ainevahetus- ja toitumishäired:

Hüpertriglütserideemia

#### Närvisüsteemi häired:

Võimalik dementsus, korea, epilepsia ägenemine

#### Silma kahjustused:

Kontaktläätsede talumatus, sarvkesta kurvatuuri järsenemine

#### Vaskulaarsed häired:

Arteriaalne trombemboolia

#### Seedetrakti häired:

Pankreatiit (olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naistel)

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Multiformne erütem, nodoosne erütem, kloasmid ja melasmid, mis võivad pärast ravimi võtmise lõpetamist püsida

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Jalgade krampid

#### Neerude ja kuseteede häired:

Uriinipidamatus

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Fibrotsüstiline rindade haigus, emakakaela erosioon

#### Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired:

Porfüüria ägenemine

### Uuringud:

Kilpnäärme hormoonide koguhulga suurenemine

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Femoston'iga ei ole üleannustamisest teatatud.

Nii östradiool kui düdrogesteron on madala toksilisusega ained. Üleannustamisel võib tekkida iiveldus, oksendamine, rindade tundlikkus pearinglus, kõhuvalu, unisus/väsimus ja ärajātu verejooks. Tõenäoliselt puudub vajadus spetsiifiliseks sümptomaatiliseks raviks. Ülalnimetatud informatsioon kehtib ka üleannustamise kohta lastel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid, gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid, ATC-kood: G03FB08.

#### Östradiool

Toimeaine on sünteetiline 17 $\beta$ -östradiool, mis on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. See asendab östrogeeni menopausis naistel ja leevendab menopausiga seotud sümptomeid.

Östrogeenid ennetavad luude hõrenemist pärast menopausi või ovariektoomiat.

#### Düdrogesteron

Düdrogesteron on suukaudselt toimiv gestageen, mille aktiivsus on võrreldav parenteraalselt manustatud progesterooniga.

Östrogeenid edendavad endomeetriumi kasvu, antiöstrogeenid suurendavad endomeetriumi hüperplaasia ja vähi tekkeriski. Progestageeni lisamine vähendab tunduvalt naistel, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, östrogeenidega seotud endomeetriumi hüperplaasia tekkeriski.

#### Kliiniliste uuringute andmed

- *Östrogeenivaeguse sümptomite ja verejooksude leevenemine.*
- *Klimakteeriliste vaevuste leevenemine saavutati esimeste ravinädalate jooksul.*

76% naistest esinesid regulaarsed ärajätuverejooksud keskmise kestusega 5 päeva. Ärajätuverejooksud algasid peamiselt 28. tsüklipäeval. Läbimurdeveritsused ja/või määrimine ilmnesid 23% naistest esimesel kolmel ravikuul ja 15% naistest 10...12. ravikuul. Amenorröad (verejooksu ja määrimise puudumine) esines esimese raviaasta jooksul 21% tsüklistest

#### - *Osteoporoosi preventatsioon*

Östrogeenide vaegust menopausi ajal seostatakse luu suurenenud ainevahetuse ja luutiheduse vähenemisega. Östrogeenide toime luu mineraalide tihedusele on annusest sõltuv. Kaitsetoime tundub olema sama pikk kui ravi kestus. Pärast hormoonasendusravi katkestamist kaob luumass samal määral ravi mittesaanud naistega.

WHI uuringu kogemused ja metaanalüüsiga uuringud näitavad, et hormoonasendusravi, üksi või kombinatsioonis gestageeniga – manustatuna peamiselt tervetele naistele – vähendab puusaluu,

selgrootülilide ja teiste osteoporootiliste murdude riski. Hormoonasendusravi võib ka ära hoida luumurdude teket madala luutihedusega naistel ja/või teadaoleva osteoporoosi korral, kuid kogemused selle kinnitamiseks on piiratud.

Femoston 1/10 puhul oli lumbaarlülilide LMT (luude mineraalne tihedus)  $5,2\% \pm 3,8\%$  (keskmise  $\pm$  SH), naiste osakaal, kellel ei esinenud lumbaarlüli LMT muutust või esines LMT suurenemine, oli 93,0%. Femoston mõjutas ka puusa LMT-d.

Pärast kaheaastast ravi Femoston 1/10-ga, oli LMT suurenemine reieluu kaelas  $2,7\% \pm 4,2\%$  (keskmise  $\pm$  SH), trohhanteris  $3,5\% \pm 5,0\%$  (keskmise  $\pm$  SH) ja Wards'i kolmnurgas  $2,7\% \pm 6,7\%$  (keskmise  $\pm$  SH).

Nende naiste osakaal, kelle LMT püsis kolmes puusapiirkonnas pärast ravi Femoston 1/10-ga samasugune või suurenes, oli 67...78%.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Östradiool

- Imendumine

Östradioli imendumine sõltub osakese suuruselt: vastupidiselt suukaudselt manustatud kristallilisele östradiolile, mis imendub halvasti, imendub mikroniseeritud östradiool seedetraktist täielikult.

Järgnevas tabelis on esitatud östradioli (E2), östrooni (E1) ja östroonsulfaadi (E1S) keskmised tasakaaluoleku farmakokineetilised omadused mikroniseeritud östradioli iga annuse kohta. Andmete esitamisel on toodud keskmine (standardhälve).

1 mg östradiool				
Omadus	E2	E1	Omadus	E1S
C <sub>max</sub> (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	9,3 (3,9)
C <sub>min</sub> (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	2,099 (1,340)
C <sub>av</sub> (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C <sub>av</sub> (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)

- Jaotumine

Östrogenid võivad olla seondunud või seondumata. Ligikaudu 98...99% östradioli annusest seondub plasmavalkudega, millest ligikaudu 30...52% on seotud albumiiniga ja 46...69% suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG).

- Metabolism

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub östradiool laialdaselt. Peamised konjugeerimata ja konjugeeritud metaboliidid on östroon ja östroonsulfaat. Need metaboliidid aitavad kaasa östrogeeni toimele, kas siis otseselt või pärast östradiooliks muundumist. Östroonsulfaat võib läbida enterohepaatilise ringe.

- Eliminatsioon

Peamised ühendid uriinis on östrooni ja östradioli glükuroniidid. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 10...16 tundi.

Östrogenid erituvad imetava ema rinnapiima.

- Seos annuse ja ajaga

Pärast Femoston'i suukaudset manustamist üks kord päevas saavutas östradioli kontsentratsioon tasakaaluseisundi umbes viie päeva pärast.

Üldjuhul saavutati tasakaalukontsentratsioon 8...11-päevase annustamise jooksul.

### Düdrogesteron

- Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub düdrogesteron kiiresti, kusjuures  $T_{max}$  on vahemikus 0,5...2,5 tundi. Düdrogesteroni absoluutne biosaadavus (suukaudne annus 20 mg *versus* intravenoosse infusiooni annus 7,8 mg) on 28%.

Järgnevas tabelis on esitatud düdrogesteroni (D) ja dihidrodüdrogesteroni (DHD) keskmised tasakaaluoleku farmakokineetilised omadused. Andmete esitamisel on toodud keskmine (standardhälve).

<b>Düdrogesteron 10 mg</b>		
Omadus	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)

#### - Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on düdrogesteroni tasakaaluseisundi jaotusmaht ligikaudu 1400 l. Rohkem kui 90% düdrogesteronist ja DHD-st seondub plasmavalkudele.

#### - Metabolism

Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse düdrogesteron kiiresti DHD-ks. Peamise aktiivse metaboliidi 20  $\alpha$ -dihüdrodüdrogesteroni (DHD) maksimaalne tase saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast annustamist. DHD tase plasmas on oluliselt kõrgem võrreldes eelühendiga. DHD ja düdrogesteroni AUC ja  $C_{max}$  suhted on vastavalt 40 ja 25. Düdrogesteroni ja DHD keskmised poolväärtusajad kõiguvad vastavalt vahemikes 5...7 ja 14...17 tundi. Kõikide metaboliitide ühine iseloomulik omadus on eelühendi 4,6-*een-3-oon* konfiguratsiooni säilimine ja 17 $\alpha$ -hüdroksüülsatsiooni puudumine. See seletab düdrogesteroni östrogeense ja androgeense toime puudumist.

#### - Eliminatsioon

Pärast märgistatud düdrogesteroni suukaudset manustamist eritub keskmiselt 63% annusest uriiniga. Plasma kogukliirens on 6,4 l/min. Täielik eritumine toimub 72 tunni jooksul. DHD esineb uriinis peamiselt glükuroonhappe konjugaadina.

#### - Seos annuse ja ajaga

Üksik- ja korduvate annuste farmakokineetika on lineaarne suukaudse annuse vahemikus 2,5...10 mg. Üksik- ja korduvate annuste kineetika võrdlemisel selgus, et düdrogesteroni ja DHD farmakokineetika ei muutu korduval annustamisel. Tasakaaluseisund saavutatakse 3-päevase ravi järel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad prekliinilised ohutusandmed lisaks nendele, mis juba on esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) teistes peatükkides, mis oleks arstile sihtmärkpopulatsioonile väljakirjutamiseks asjakohased.

#### Keskkonnariski hindamine

See ravim võib kujutada ohtu veekeskkonnale. Ravimeid, mida enam ei vajata, ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele või tagastada apteeki.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Maisitärklis  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat  
Värvained

Toimeained tabletis 1 mg östradiool	Tableti värvus valge	Värvained Oprady Y-1-7000: Titaandioksiid (E171), hüpromelloos, makrogool 400
10 mg düdrogesterooni ja 1 mg östradioli	hall	Oprady II (hall) 85F27664: Titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172), polüvinüülalkohol, makrogool 3350, talk

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud 28 või 3 x 28 kaupa blisterpakendisse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Blisterpakend on valmistatud PVC kilest, mida katab alumiiniumfoolium.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim võib kujutada ohtu veekeskkonnale. Ravimeid, mida enam ei vajata, ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele või tagastada apteeki.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Healthcare SIA  
Mūkusalas 101  
Rīga, LV 1004  
Läti

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

478505

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.06.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2022