

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Femoston conti, 1 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1 mg 17β-östradiooli (hemihüdraadina) ja 5 mg düdrogesterooni.
INN. *Estradiolum, dydrogesteronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 12 kuud.

Osteoporoosi profülaktika postmenopausis naistel, kellel on kõrge 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 kombineeritud annustamine.

Östrogeeni ja gestageeni manustatakse iga päev ilma katkestusteta.

Annus on üks tablett ööpäevas 28-päevase tsükli jooksul.

Femoston conti't 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).

Pidevat kombineeritud ravi Femoston conti või Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg'ga võib alustada sõltuvalt menopausist möödunud ajast ning sümptomite raskusest.

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 conti 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 conti't võib võtta sõltumatult toidukordadest
Pediaatriline populatsioon
Puudub asjakohane näidustus Femoston conti kasutamiseks lastel.

4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev, varem esinenud või kahtlustatav rinnanäärmevähk;
- Teadaolevad või kahtlustatavad östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvajakad (nt endomeetriumi vähk);
- Teadaolevad või kahtlustatavad gestageensõltuvad kasvajakad (meningiroom);
- 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-ga 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 all-loetletud seisunditest esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse või eelneva HAR ajal ägenenud, tuleb patsienti väga hoolikalt jälgida.

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

- Leiomüoom (emaka fibroidid) või endometrioos
- Trombemboolilise haiguse riskifaktorid (vt allpool)
- Östrogeen-sõltuvate kasvajakate 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 östrogeene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult östrogeeni kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, see sõltub ravi kestusest ja östrogeeni 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 võimaldab naiste puhul, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, oluliselt vähendada ainult östrogeeni 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 östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi saavatel naistel on rinnanäärmevähi tekkerisk suurenenud, mis sõltub hormoonasendusravi kestusest.

Östrogeeni-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 östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni (vt lõik 4.8).

Ainult östrogeeni sisaldav ravi

- WHI uuringus ei leitud rinnavähi riski suurenemist hüsterektoomia läbinud naistel, kes kasutasid ainult östrogeeni sisaldavat HAR. Epidemioloogilistes uuringutes on peamiselt teatatud rinnavähi riski vähesest suurenemisest, mis on väiksem kui östrogeeni-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 trombemboolia

- HAR on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 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 jalgas, 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 müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb SPH või ilma sellela.

Kombineeritud östrogeen-gestageen 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 hüsterektoomia 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 eest sõltuv, HAR kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks ead tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

Teised seisundid

- Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.
- Varasema hüpertriglütserideemiaga naised 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.
- 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 suurenenud tekkeriski 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.

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 kiireneda 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 ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad kiirendada östrogeenide ja gestageenide metabolismi üle CYP450 3A4 raja.
- Kliiniliselt võib viia östrogeenide ja gestageenide kiirenenud metabolism 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 teofülliooni annuse vähendamine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

Præguseks 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 conti ei ole imetamise ajal näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Femoston conti ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 alltoodud 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 |
|---|----------------------------|---|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Vaginaalne kandidiaas | | |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) | | | Leiümüoomi suuruse muutused | |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus- reaktsioonid | |
| Psühhiaatrilised häired | | Depressioon, närvilisus | Libiido muutused | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Migreen, pearinglus | | |
| Südame häired | | | | Müokardiinfarkt |
| Vaskulaarsed häired | | | Venoosne trombemboolia* | |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu | Iiveldus, oksendamise, kõhupuhitus | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | | Maksafunkt- siooni häired, mõnikord asteenia ja üldise halva eneseetunde, nahakollasuse ja kõhuvaluga, sapiipõie haigused | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Allergilised nahareaktsioonid, lööve, urtikaaria, | | Angioödeem, vaskulaarne |

| 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 |
|--|--------------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| | | pruuritus | | purpur |
| Lihase, luustiku ja sidekoe kahjustused | Seljavalu | | | |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Rindade valulikkus/ tundlikkus | Menstruatsiooni- häired (sh menopausijärgnem äärimine, metrorraagia, menorraagia, oligo- /amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon, düsmenorröa, valu vaagna piirkonnas, voolus emakakaelast | Rindade suurenemine, premenstruaal- ne sündroom | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Asteenilised seisundid (asteenia, väsimus, jõuetus), perifeersed tursed | | |
| 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/m²)

| 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/m²)
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/m²)

| Vanus HARi alguses (aastates) | Esinemus 1000 HARi mittekasutaja kohta 10 aasta jooksul (50...59 a)* | Riskisuhe | 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/m²)
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 | Riskisuhe 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[‡] | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud

[‡] 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 vähese 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 östrogeen³ | | | |
| 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) |

³ 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 insuldi⁴ 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) |

⁴ Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

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

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja:

Östrogeen-sõltuvad nii hea- kui ka pahaloomulised kasvaja, 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:

Hüpertriglytserideemia

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 erüteem, nodoosne erüteem, 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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Femoston conti'ga ei ole üleannustamisest teatatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid, gestageenide ja östrogenide fikseeritud kombinatsioonid,
ATC-kood: G03FA14.

Östradiool

Toimeaine on 17β-östradiool, mis on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga. See asendab östrogeni menopausis naistel ja leevendab menopausiga seotud sümptomeid.

Östrogenid 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 vähenemine saavutati esimeste ravinädalate jooksul.*

Amenorröa esines 88% naistest 10...12. ravikuul. Ebaregulaarset veritsemist ja/või määrimist esines 15% naistest esimesel kolmel ravikuul ja 12% naistest 10...12. ravikuul.

- *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 ravipikkus, Pärast hormoonasendusravi katkestamist kaob luumass samal määral ravi mittesaanud naistega.

WHI uuringu kogemused ja meta-analüüsiga uuringud näitavad, et hormoonasendusravi, üksi või kombinatsioonis gestageeniga – manustatuna peamiselt tervetele naistele – vähendab puusaluu, selgroolülide ja teiste osteoporoosiliste murdude riski. Hormoonasendusravi võib ka ära hoida luumurdude teket madala luutihedusega naistel ja/või teadaoleva osteoporoosi korral, kuid kogemused selle kinnitamiseks on piiratud.

Pärast üheaastast ravi suurenes luude mineraalne tihedus lumbaallülides ligikaudu $4,0\% \pm 3,4\%$ (keskmine \pm SH). 90%-l uuritavatel luude mineraalne tihedus kas suurenes või püsis ravi jooksul samal tasemel. Femoston conti omab toimet ka puusaluu mineraalsele tihedusele. Suurenemine pärast üheaastast ravi Femoston conti 1/5CC oli $1,5\% \pm 4,5\%$ (keskmine \pm standardhälve) reieluukaelas, $3,7\% \pm 6,0\%$ (keskmine \pm standardhälve) trohhanteris ja $2,1\% \pm 7,2\%$ (keskmine \pm standardhälve) Ward'i kolmnurgas. Nende naiste osakaal, kelle LMT püsis 3 puusapiirkonnas pärast ravi Femoston conti 1/5-ga sama või tõsisis, oli vastavalt 71%, 66% ja 81%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Östradiool

- Imendumine

Östradiooli imendumine sõltub partikli suuruselt: kontrastina suukaudselt manustatud kristallilisele östradioolile, mis imendub halvasti, imendub mikroniseeritud östradiool seedetraktist täielikult.

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

| 1 mg östradiool | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|---------------|
| Omadus | E2 | E1 | Omadus | E1S |
| C _{max} (pg/ml) | 71 (36) | 310 (99) | C _{max} (ng/ml) | 9,3 (3,9) |
| C _{min} (pg/ml) | 18,6 (9,4) | 114 (50) | C _{min} (ng/ml) | 2,099 (1,340) |
| C _{av} (pg/ml) | 30,1 (11,0) | 194 (72) | C _{av} (ng/ml) | 4,695 (2,350) |
| AUC ₀₋₂₄ (pg·h/ml) | 725 (270) | 4767 (1857) | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) | 112,7 (55,1) |

- Jaotumine

Östrogeenid võivad olla seondunud või seondumata. Ligikaudu 98...99% östradiooli 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 konversiooni östradioliks. Östroonsulfaat võib läbida enterohepaatilise ringe.

- **Eliminatsioon**

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

Östrogeenid erituvad imetava ema rinnapiima.

- **Seos annuse ja ajaga**

Pärast Femoston conti suukaudset manustamist üks kord päevas saavutas östradiooli kontsentratsioon tasakaaluseisundi umbes viie päeva pärast.

Üldiselt saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid ilmselt 8...11-päevase annustamise jooksul.

Düdrogesteroon

- **Imendumine**

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

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

| Düdrogesteroon 5 mg | | |
|----------------------------|-------------|----------------|
| Omadus | D | DHD |
| C_{max} (ng/ml) | 0,90 (0,59) | 24,68 (10,89) |
| AUC_{0-t} (ng·h/ml) | 1,55 (1,08) | 98,37 (43,21) |
| AUC_{inf} (ng·h/ml) | - | 121,36 (63,63) |

- **Jaotumine**

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

- **Metabolism**

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

- **Eliminatsioon**

Pärast märgistatud düdrogesterooni 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 düdrogesterooni 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Värvained

Toimeained tabletis

5 mg düdrogesterooni ja 1 mg östradiooli

Tableti värvus

lõheroosa

Värvained

õhukese

polümeerikatte segu

Orange 1:

titaandioksiid

(E171), kollane

raudoksiid (E172),

punane raudoksiid

(E172),

hüpromelloos,

makrogool 400.

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 84 (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

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Healthcare SIA

Mūkusalas 101

Rīga, LV 1004

Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

478605

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

Detsember 2020