

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab östradioolhemihüdraati koguses, mis vastab 0,5 mg östradioolile, ja 2,5 mg düdrogesterooni.

INN. *Estradiolum, dydrogesteronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat 117,4 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus „379“ (7 mm).
Kollased tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kui menopaus on kestnud vähemalt 12 kuud.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg on pidev kombineeritud HAR suukaudseks kasutamiseks.

Östrogeeni ja gestageeni manustatakse iga päev ilma katkestusteta.

Annus on üks tablett ööpäevas 28-päevase tsükli jooksul.

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg 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 0,5 mg/2,5 mg'ga võib alustada sõltuvalt menopausist möödunud ajast ja sümptomite raskusest. Loomuliku menopausiga naised võivad alustada ravi Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg'ga mitte varem kui vähemalt 12 kuud pärast viimast loomulikku menstruatsiooni. Kirurgiliselt indutseeritud menopausi korral võib ravi alustada kohe.

Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest võib annust edaspidi kohandada.

Patsiendid, kes vahetavad ravi pidevalt sekventsiaalselt ehk tsükliliselt ravimpreparaadilt, peavad lõpetama 28-päevase tsükli ning võivad seejärel üle minna Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg kasutamisele.

Patsiendid, kes vahetavad ravi mõnelt teiselt pidevalt 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 vahelejäädud annust võtmata. Vaheveritsuse või määrimise tõenäosus võib suurenedada.

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg võib võtta sõltumatult toidukordadest.

Lapsed:

Puudub asjakohane näidustus Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg kasutamiseks lastel.

4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev, varem esinenud või kahtlustatav rinnanäärmevähk.
- Teadaolevad või kahtlustatavad östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk).
- Diagnoosimata genitaalne verejooks.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või olemasolev venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, pulmonaalne emboolia).
- 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 abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Meditsiiniline läbivaatus/jälgimine

Enne HAR alustamist või taasalustamist tuleb võtta patsiendilt põhjalik isiklik ja perekonna anamnees. Füüsilise (sh vaagna elundite ja rindade) läbivaatuse teostamisel tuleb sellest juhendada ning arvestada vastunäidustuste ja hoiatustega. Ravi ajal on perioodiliselt vajalik teostada kontroll-läbivaatusi, mille sagedus ja iseloom kohandatakse iga naise jaoks individuaalselt. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või meditsiiniõele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Uuringud, sealhulgas vastavad uurimismeetodid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt iga patsiendi individuaalsetele kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid

Kui mõni allpool loetletud seisunditest esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse või eelneva HAR ajal ägenenud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad korduda või ägeneda Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ravi ajal, eriti:

- Leiomüoom (emaka fibroidid) või endometriosis.
- Tromboolilise haiguse riskifaktorid (vt allpool).
- Östrogensõltuvate kasvajate riskifaktorid, nt rinnanäärmevähi esinemine esimese astme lähisugulastel.
- Hüpertensioon.
- Maksafunktsiooni häired (nt maksa adenoom).
- Suhkurtõbi koos veresoonte kahjustusega või ilma.
- Kolelitiaas.
- Migreen või (tugev) peavalu.
- Süsteemne erütematoosluupus.
- Anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool).
- Epilepsia.
- Astma.
- Otokleroos.
- Meningiioom.

Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- Ikterus või maksafunktsiooni häired.
- Märkimisväärne vererõhu tõus.
- Migreeni tüüpi 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-l päeval ühe kuu/28 päevase tsükli või pideva kombineeritud östrogen-gestageen ravi jooksul võimaldab naiste puhul, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, oluliselt vähendada ainult östrogene sisaldava HAR-iga seotud riski.
- Esimestel ravikuudel võib esineda vaheveritsust ja määrimist. Kui vaheveritsus 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.

Rinnanäärmevähi

Üldise tõendusmaterjali alusel võib eeldada, et östrogen-gestageen kombineeritud ravi saavatel naistel ja võimalik, et ka ainult östrogene sisaldava HAR korral on rinnanäärmevähi tekkerisk suurenenud, see sõltub HAR kasutamise kestusest.

Östrogen-gestageen kombineeritud ravi:

- Randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring (*Women's Health Initiative (WHI)*) ja epidemioloogilised uuringud on näidanud, et ligikaudu 3 aasta pärast suureneb rinnanäärmevähi risk naistel, kes saavad HAR-ks östrogen-gestageen kombinatsioone (vt lõik 4.8).

Ainult östrogene sisaldav ravi:

- WHI-uuringus ei leitud rinnanäärmevähi tekkeriski suurenemist ainult östrogene sisaldava HAR saavatel naistel, kellel oli teostatud hüsterektoomia. Jälgimisuuringutes on täheldatud enamasti rinnanäärmevähi tekkeriski vähest tõusu, mis on oluliselt väiksem kui östrogen-gestageen kombinatsiooni kasutajatel (vt lõik 4.8).

Liigne risk ilmneb mõne aasta jooksul kasutamisest, kuid pärast ravi lõpetamist taandub lähteväärtuseni mõne aasta (kõige rohkem viie) jooksul.

HAR, eriti östrogeen-gestageen 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 östrogeeni-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 suurenenud 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 ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosluupus (SEL) ja vähk. Puudub ühtne seisukoht varikoossete veenide võimaliku rolli kohta VTE kulus.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid ennetamiseks operatsioonijärgse VTE teket. Kui on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleb 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 tromboosist eraldi või defekt on raske (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.
- Antikoagulantravi 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).

Südamepärgearteritõbi (SPT)

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

Östrogeen-gestageen kombineeritud ravi:

Östrogeen-gestageen HAR kasutamisel on SPT suhteline tekkerisk veidi suurenenud. SPT absoluutse riski lähteväärtus on east sõltuv, SPT juhtude arv tervetel menopausis naistel östrogeen-gestageeni kasutamisel on väga väike, kuid vanuse suurenedes see tõuseb.

Ainult östrogeeni sisaldav ravi:

Randomiseeritud kontrollitud uuringute andmetel ei esinenud SPT tekkeriski suurenemist ainult östrogeeni sisaldavat ravi saavatel naistel, kellel oli teostatud hüsterektomia.

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 vanusest ega menopausi kestusest. Kuna aga insuldi tekkerisk on tugevalt vanusest sõltuv, suureneb HAR kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes (vt lõik 4.8).

Teised seisundid

- Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.
- Eelnevalt olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel triglütseriidide sisalduse olulist tõusu 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 (angiotensinogeen/reniin 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 galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Östrogeen-gestageen kombineeritud ravi ei ole mõeldud kontratseptsiooniks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Östrogeenide ja gestageenide toimet võivad vähendada:

- Östrogeenide ja gestageenide metabolism võib kiirened ravimite metabolismi indutseerivate ensüümide, spetsiifiliselt P450 ensüümide, samaaegsel manustamisel, nagu krambivastased ained (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin) ja infektsioonivastased ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).
- Ritonaviir ja nelfinaviir, teadaolevalt tugevad inhibiitorid, vastupidi, ilmutavad steroidhormoonidega koosmanustamisel hoopis indutseerivaid omadusi.
- Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad kiirendada östrogeenide ja gestageenide metabolismi.
- Kliiniliselt võib östrogeenide ja gestageenide kiirenenud metabolism viia toime vähenemisele ja emakaverejooksu iseloomu muutusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal ei ole Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg näidustatud. Kui Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ravi ajal rasestutakse, tuleb ravi koheselt lõpetada.

Östradioli/düdrogesterooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Käesolevaks ajaks teadaolevate epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal puuduvad östrogeenide ja gestageenide kombinatsioonidel teratogeensed või lootele toksilised toimed.

Imetamine

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ei ole fertiilsuse ajal näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet.

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 esinemissagedustega järgmisi kõrvaltoimeid.

*Kõrvaltoimed spontaansetest teatistest, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, on toodud sagedusega "harv".

MedDRA organsüsteemi klass	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	Tsüstiidilaadsed sümptomid	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Leiomüoomi suuruse muutused	
Vere ja lümfisüsteemi häired				Hemolüütiline aneemia*
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon, närvilisus	Libiido muutused	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen, pearinglus		Meningiit*
Silma kahjustused				Sarvkesta kurvatuuri järsenemine*, kontaktläätsede talumatus*
Südame häired				Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired			Venoosne trombembolia*, hüpertensioon, perifeerne vaskulaarne haigus, veenide varikoos	Insult*
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus	Düspepsia	
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired, mõnikord asteenia või üldise halva enesetunde, nahakollasuse ja kõhuvaluga, sapipõie	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
			haigused	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergilised nahareaktsioonid (nt lööve, urtikaaria, pruritus)		Angioödeem, vaskulaarne purpur, nodoosne erüteem*, kloasmid või melasmid, mis võivad pärast ravimi võtmise lõpetamist püsida*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu			Jalgade krampid*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade valulikkus/hellus	Menstruatsiooni-häired (sh menopausijärgne määrimine, metrorraagia, menorraagia, oligo-/amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon, düsmenorröa), valu vaagna piirkonnas, voolus emakakaelast	Rindade suurenemine, premenstruaalne sündroom	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenilised seisundid (asteenia, väsimus, jõuetus), perifeersed tursed		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine	

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 igasugune risk oluliselt madalam kui östrogeen-gestageen kombinatsiooni kasutajatel.
- Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (MWS) tulemused on järgmised:

Million Women uuring – rinnanäärmevähi eeldatav lisarisk pärast 5 aastat kestnud kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud 1000 HAR mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul ^a	Riskisuhe [#]	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeen-gestageen kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb ajalise kestusega.
Märkus: rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, rinnanäärmevähi lisajuhtude arv muutub proportsionaalselt.
^a esinemissageduse alusel arenenud riikides

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastat kestnud 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) ^b
CEE+MPA östrogeen ja gestageen‡			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

‡ 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.

^b WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud.

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 5 ja 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

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

Munasarjavähk

Ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähesel suurendamisega (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 ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia tekkerisk

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

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^c			
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)

^c Uuringus emakata naised

Pärgarterite haiguse tekkerisk

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

Isheemilise insuldi tekkerisk

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

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise kestusest, kuna aga riski lähteväärtus on vanusest tugevalt sõltuv, tõuseb HAR kasutavatel naistel insuldi üldine tekkerisk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi^d lisarisk pärast 5 aastat kestnud kasutamist

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)

^d Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud seoses östrogeen/gestageen-raviga:

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad:

Östrogeen-sõltuvad kasvajad, nii hea- kui pahaloomulised, nt endomeetriumi vähk, munasarjavähk. Meningioomi mõõtmete suuremine.

Immuunsüsteemi häired:

Süsteemne erütematoosluupus

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Hüpertriglütserideemia

Närvisüsteemi häired:

Võimalik dementsus, korea, epilepsia ägenemine

Vaskulaarsed häired:

Arteriaalne trombemboolia

Seedetrakti häired:

Pankreatiit (olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naistel)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Multiformne erütem

Neerude ja kuseteede häired:

Kusepidamatus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Fibrotsüstiline rindade haigus, emakakaela erosioon

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired:

Porfüüria ägenemine

Uuringud:

Kilpnäärme hormoonide koguhulga suuremine.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Östradiool

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

Düdrogesteron

Düdrogesteron on suukaudsel manustamisel toimiv gestageen, millel on parenteraalselt manustatava progesterooniga võrreldav toime.

Nii nagu östrogeenid aktiveerivad endomeetriumi kasvu, antiöstrogeenid suurendavad endomeetriumi hüperplaasia ja vähi tekkeriski. Progestageeni lisamine vähendab tunduvalt naistel, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, östrogeenidega seotud endomeetriumi hüperplaasia tekkeriski.

Informatsioon kliinilisest uuringust

- Östrogeenipuuduse sümptomite ja verejooksude iseloomu leevendamine.
- Menopausi sümptomite leevenemine saavutati esimeste ravinädalate jooksul.

Mõõdukad kuni rasked kuumahood vähenesid statistiliselt märkimisväärselt võrreldes platseeboga alates neljandast Femoston conti 0,5 mg/2,5 mg kasutamisnädalast. Mõõdukad kuni rasked kuumahood vähenesid edaspidi kuni ravi lõpuni 13.nädalal.

Kahes uuringus esines amenorröad (ei veritsust ega määrimist) vastavalt 91% ja 88% naistest 10...12 ravikuul. Ebaregulaarset veritsust ja/või määrimist esines 10% ja 21% naistest ravi esimese 3 kuu jooksul ja 9% ning 12% 10...12 ravikuul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Östradiool

Imendumine

Östradiooli imendumine sõltub osakeste suurusest: mikroniseeritud östradiool imendub seedetraktist täielikult.

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub östradiool laialdaselt. Peamised konjugeeritud ja mittekonjugeeritud metaboliidid on östroon ja östroonsulfaat. Need metaboliidid aitavad kaasa östrogeeni toimele nii vahetult kui ka pärast östradiooliks muundumist. Östroonsulfaat võib läbida enterohepaatilise ringe.

Eritumine

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

Östrogeenid erituvad imetava ema rinnapiima.

Annuse ja aja seosed

Pärast Femoston'i suukaudset manustamist üks kord ööpäevas saavutas östradiooli kontsentratsioon tasakaaluseisund ligikaudu viie päeva pärast.

Üldiselt, tasakaalukontsentratsioon saabub ilmselt 8...11 annustamispäeva jooksul.

Düdrogesteron

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub düdrogesteron kiiresti: T_{max} on vahemikus 0,5...2,5 tundi. Düdrogesterooni absoluutne biosaadavus (suukaudne annus 20 mg *versus* intravenoosne infusioon 7,8 mg) on 28%.

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

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

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on düdrogesterooni jaotusruumala tasakaaluseisundis ligikaudu 1400 l. Düdrogesteron ja DHD seonduvad plasmavalkudele rohkem kui 90% ulatuses.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub düdrogesteron kiiresti DHD-ks. Peamise aktiivse metaboliidi 20-alfa-dihüdrodüdrogesterooni (DHD) maksimaalne tase saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast annustamist. DHD tase plasmas on oluliselt kõrgem võrreldes lähteühendiga. AUC ja C_{max} suhe DHD-l ja düdrogesteroonil on vastavalt 40 ja 25. Düdrogesterooni ja DHD keskmised poolväärtusajad varieeruvad vastavalt 5...7 ja 14...17 tunnini. Kõikide metaboliitide ühine omadus on lähteühendi 4,6-

diin-3-oon konfiguratsiooni säilimine ja 17-alfa-hüdroksüleerimise puudumine. See selgitab düdrogesterooni östrogenseete ja androgeensete toimete puudumist.

Eritumine

Pärast märgistatud düdrogesterooni suukaudset manustamist eritub uriiniga ligikaudu 63% annusest. Plasma kogukliirens on 6,4 l/min. Täielik eritumine toimub 72 tunniga. DHD esineb uriinis ülekaalukalt glükuroonhappe konjugaadina.

Annuse ja aja seosed

Üksik- ja korduva annuse farmakokineetika on lineaarne suukaudse annuse vahemikus 2,5...10 mg. Üksik- ja korduva annuse farmakokineetika võrdlus näitab, et düdrogesterooni ja DHD farmakokineetika ei muutu korduval annustamisel. Tasakaaluseisund saavutati 3-päevase ravi järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad prekliinilised ohutusandmed lisaks nendele, mis juba on esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) teistes peatükkides, millel võiks olla praktilist tähendust ravimi väljakirjutamisel sihtrühmale.

Keskkonnamiski 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

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Makrogool

Polüvinüülalkohol

Talk

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kalenderpakendid, mis sisaldavad 28, 84 (3 x 28) või 280 (10 x 28) tabletti. PVC/alumiinium blisterribad pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

693210

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2020