

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 abiaine: 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

Östrogeenide 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.

Östrogeeni 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 (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 Hoiatused 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.

Meditiiniline 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 juhinduda 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 endometrioos
- 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
- Otsklerooos

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-l päeval ühe kuu/28 päevase tsükli või pideva kombineeritud östrogeen-gestageen ravi jooksul vähendab naiste puhul, kellel ei ole teostatud hüsterektoomiat, oluliselt 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

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

Östrogeen-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 östrogeeni-gestageeni kombinatsioone (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 rinnavähiriski vähesest suurenemisest, mis on oluliselt väiksem kui östrogeen-gestageeni kombinatsiooni kasutajatel täheldatud (vt lõik 4.8).

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

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

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb märksa harvem kui rinnanäärmevähki. Ainult östrogeeni sisaldava HAR pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) kasutamist on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähese tõusuga (vt lõik 4.8). Mõnede uuringute, sealhulgas WHI-uuring, põhjal võib eeldada, et kombineeritud HAR pikaajalisel kasutamisel võib risk olla sarnane või veidi väiksem (vt lõik 4.8).

Venoosne tromboos

- HAR on seotud venoosse tromboosiga (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri tromboosiga 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 taas alustada, 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 tromboosiast 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 tromboosiliste 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 eest 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 naisi 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 galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-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 kiirened samaaegsel ravimite metabolismi spetsiifiliselt tsütokroom P450 ensüüme 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 indutseerivate ravimite manustamisel, nt krambivastased ravimid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoin), 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 teofüllüüli annuse vähendamine.

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 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 alltodud 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 kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Leiomüoomi suuruse muutused	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon, närvilisus	Libiido muutused	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen, pearinglus		
Südame häired				Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired			Venoosne trombemboolia*	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus		
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired, mõnikord asteenia ja üldise halva enesetunde, nahakollasuse ja	

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
			kõhuvaluga, sapipõie haigused	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergilised nahareaktsioonid, lööve, urtikaaria, pruritus		Angioödeem, vaskulaarne purpur
Lihaskoe 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 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 järgnevad:

Million Women uuring – eeldatav rinnanäärmevähi tekkerisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud 1000 HAR mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul ¹	Risksuhe ja 95% CI [#]	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)

¹ lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb ajalise kestusega.

Märkus: rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, rinnanäärmevähi lisajuhtude arv muutub proportsionaalselt.

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) ²
CEE+MPA östrogeen ja gestageen [‡]			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

² 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

Pikaaegne ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-gestageen kombinatsiooni HAR kasutamist on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähese suurenemisega. Viis aastat kestnud Million Women uuringus HAR kasutamisel esines 1 lisajuht 2500 kasutaja kohta.

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 ³			
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:

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

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Jalgade krambid

Neerude ja kuseteede häired:

Uriinipidamatus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Fibrotsüstiline rindade haigus, emakakaela erosioon

Kaasasiindimud, perekondlikud ja geneetilised häired:

Porfüüria ägenemine

Uuringud:

Kilpnäärme hormoonide koguhulga suurenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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 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 östrogeenide muutuvad kombinatsioonid, ATC-kood: G03FB08.

Östradiool

Toimeaine on sünteetiline 17 β -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 progesteroniga.

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 ärajätuveřejooksud keskmise kestusega 5 päeva. Ärajätuveřejooksud algasid peamiselt 28. tsüklipäeval. Läbimurdeveritsused ja/või määrimine ilmnisid 23% naistest esimesel kolmel ravikuul ja 15% naistest 10...12. ravikuul. Amenorröad (verejooksu ja määrimise puudumine) esines esimese raviaasta jooksul 21% tsüklitest

- *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, 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.

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

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

Järgnevas tabelis on esitatud östradioli (E2), östriooni (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_{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% östradioli annusest seondub plasmavalkudega, millest ligikaudu 30...52% on seotud albumiiniga ja 46...69% suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG).

- Metabolism

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

- Eliminatsioon

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

Östrogeenid 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.

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 dihidrodüdrogesterooni (DHD) keskmised tasakaaluoleku farmakokineetilised omadused. Andmete esitamisel on toodud keskmine (standardhälve).

Düdrogesteroon 10 mg		
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 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 -dihidrodüdrogesterooni (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-*een*-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
Koloidne 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 östradiooli	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

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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/PVDC või PVC kilest, mida katab alumiiniumfoolium.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Holland

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

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015