1. LEGEMIDLETS NAVN

Femoston 1 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Femoston 2 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 mg/10 mg
Hver hvite tablett inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 1 mg østradiol.Hver grå tablett inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 1 mg østradiol og 10 mg dydrogesteron.

2 mg/10 mg
Hver rødbrune tablett inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 2 mg østradiol.Hver gule tablett inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 2 mg østradiol og 10 mg dydrogesteron.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 mg/10 mg
Hver hvite tablett inneholder 119,1 mg laktosemonohydrat.
Hver grå tablett inneholder 110,2 mg laktosemonohydrat.

2 mg/10 mg
Hver rødbrune tablett inneholder 118,2 mg laktosemonohydrat.
Hver gule tablett inneholder 109,4 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

1 mg/10 mg
Rund, bikonveks tablett, preget med 379 på den ene siden (7 mm).
Hvite 1 mg tabletter og grå 1/10 mg tabletter.

2 mg/10 mg
Rund, bikonveks tablett, preget med 379 på den ene siden (7 mm).
Rødbrune 2 mg tabletter og gule 2/10 mg tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 6 måneder etter siste menstruasjon.

Forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fremtidige brudd og som er intolerante overfor andre legemidler godkjent for forebygging av osteoporose, eller der disse er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Erfaring med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Femoston er et kontinuerlig sekvensielt HRT-preparat til oral bruk.

Østrogenet tas kontinuerlig. Progestogenet blir lagt til sekvensielt de siste 14 dagene i hver 28-dagers syklus.

1 mg/10 mg: Behandlingen startes med én hvit tablett daglig de første 14 dagene, deretter én grå tablett daglig de neste 14 dagene, som anvist på kalenderpakningen (28 dagers pakning).

2 mg/10 mg: Behandlingen startes med én rødbrun tablett daglig de første 14 dagene, deretter én gul tablett daglig de neste 14 dagene, som anvist på kalenderpakningen (28 dagers pakning).

Femoston skal tas kontinuerlig, uten pause mellom pakninger.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør behandling gis med lavest effektive dose og av kortest mulig varighet (se også pkt. 4.4).

Sekvensiell kombinert behandling bør generelt startes opp med Femoston 1 mg/10 mg.

Dosen kan justeres etter oppstart, avhengig av klinisk respons.

Pasienter som går over fra behandling med et kontinuerlig sekvensielt eller syklisk preparat bør fullføre 28-dagers syklusen med dette før oppstart med Femoston 1 mg/10 mg eller Femoston 2 mg/10 mg.
Pasienter som går over fra en annen kontinuerlig kombinasjonsbehandling kan starte behandlingen når som helst.

Dersom pasienten glemmer å ta en tablett, bør tabletten tas så snart som mulig. Dersom det har gått mer enn 12 timer, bør behandlingen fortsettes med neste tablett uten å ta den glemte tabletten. Sannsynligheten for gjennombruddsblødning eller sporblødning kan øke.

Femoston kan tas uavhengig av måltid.

Pediatrisk populasjon:
Det er ikke relevant å bruke Femoston i den pediatriske populasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere, eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne svulster (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genital blødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller nåværende venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Porfyri
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang årlig og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Det er begrenset dokumentasjon tilgjengelig vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan imidlertid nytte-risikobalansen for disse kvinnene være bedre enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det tas en komplett anamnese av pasienten og hennes familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør gjøres veiledet av anamnesen, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessige kontroller anbefales under behandlingen, der hyppighet og type kontroll avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør opplæres i hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til lege eller sykepleier (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har blitt forverret under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Femoston . Dette gjelder spesielt:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. førstegrads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (kraftig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose
- Meningeom

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant økning i blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og karsinom

- Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogener gis alene over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene, varierer fra 2 til 12 ganger større sammenlignet med ikke-brukere, avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli økt i mer enn 10 år.
- Tillegg av et progestogen syklisk i minst 12 dager per måned/28-dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-progestogenbehandling hos ikke-hysterektomerte kvinner, kan forebygge mot den økte risikoen forbundet med HRT med østrogen alene.
- Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning forekommer etter en tid med behandling eller vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken undersøkes. Undersøkelser kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft
Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som bruker kombinert østrogen-progestogen eller HRT med østrogen alene, og at denne er avhengig av varigheten av behandlingen.

Kombinert behandling med østrogen og progestogen:
- Den randomiserte placebokontrollerte studien «The Women's Health Initiative study» (WHI), og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier er i overensstemmelse med hensyn på å finne en økt risiko for brystkreft hos kvinner som bruker kombinert østrogen-progestogen HRT. Den økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

Behandling med østrogen alene:
- WHI-studien fant ingen økning i risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som brukte HRT med østrogen alene. Observasjonsstudier har for det meste rapportert en liten økning i risiko for brystkreft. Denne risikoen er lavere enn den som ble funnet hos brukere av østrogen-progestogen kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-progestogen kombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibilder, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft.

Ovarialkreft
Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker HRT med østrogen alene eller kombinert østrogen og progestogen. Den økte risikoen viser seg i løpet av 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet. Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinasjonspreparater som HRT kan være forbundet med en tilsvarende eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboemboli
- HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT enn senere (se pkt. 4.8).

- Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

- Generelle anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer: bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, overvekt (BMI > 30 kg/m^2), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

- Som for alle postoperative pasienter, må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi, anbefales det å midlertidig seponere HRT i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.

- Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men har en førstegradsslektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en andel av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

- HRT er kontraindisert dersom en identifisert trombofil defekt skiller seg ut fra trombose oppstått hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

- Hos kvinner som allerede står på antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

- Hvis VTE oppstår etter oppstart av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasienter bør rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

Koronar arteriell sykdom (CAD)
Randomiserte kontrollerte studier hos kvinner med eller uten eksisterende CAD har ikke vist beskyttelse mot hjerteinfarkt hverken ved HRT med kombinert østrogen og progestogen eller ved HRT med østrogen alene.

Kombinert behandling med østrogen og progestogen:

Den relative risikoen for CAD ved bruk av kombinert østrogen-progestogen HRT er noe økt. Siden absolutt risiko for CAD ved baseline er sterkt aldersavhengig, er antall tilleggstilfeller av CAD på grunn av behandling med kombinert østrogen-progestogen svært lavt hos friske kvinner nær menopausen, men vil øke med økende alder.

Behandling med østrogen alene:

Randomiserte kontrollerte data har ikke vist økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner behandlet med østrogen alene.

Iskemisk slag
Behandling med kombinert østrogen-progestogen og østrogen monoterapi er assosiert med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid siden menopause. Siden risikoen for slag ved baseline er sterkt aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT imidlertid øke med alderen (se pkt. 4.8).

Forhøyet ALAT
Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir og som samtidig brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig å utvise forsiktighet ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

Andre tilstander
- Østrogener kan forårsake væskeretensjon og pasienter med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon bør derfor overvåkes nøye.
- Kvinner med preeksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye opp ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling. Dette er fordi at ved denne tilstanden er det rapportert sjeldne tilfeller der østrogenbehandling har gitt stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på hereditært og ervervet angioødem.
- Østrogener øker tyreoideabindende globulin (TBG), noe som fører til økte nivåer av sirkulerende totalt tyreoideahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). T3-resinopptak reduseres, noe som reflekterer økt TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Serumnivåer av andre bindende proteiner kan være økt, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG) og kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til økte nivåer av henholdsvis

sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Konsentrasjon av frie eller biologisk aktive hormoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan være økt (angiotensinogen/renin-substrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Bruk av HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det finnes noe evidens for økt risiko for mulig demens hos kvinner som har påbegynt behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65-årsalder.
- Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Denne østrogen-progestogen kombinasjonsbehandlingen er ikke et prevensjonsmiddel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Effekten av østrogener og progestogener kan bli nedsatt:

- Metabolismen av østrogener og progestogener kan økes ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450-enzymer, slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Selv om ritonavir og nelfinavir er kjent som sterke enzymhemmere har de derimot induserende effekt når de brukes sammen med steroidhormoner.
- Plantebaserte legemider som inneholder johannesurt (prikkperikum, *Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogener og progestogener.
- Økt metabolisme av østrogener og progestogener kan klinisk medføre nedsatt effekt og forandringer i den uterine blødningsprofilen.

Effekt av HRT med østrogener på andre legemidler
Når prevensjonsmidler som inneholder østrogener har blitt tatt samtidig med lamotrigin, har de vist seg å gi en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av lamotrigin på grunn av induksjon av lamotriginglukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonerstatningsterapi og lamotrigin ikke er studert, forventes en lignende interaksjon å forekomme. Det kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som bruker begge legemidlene samtidig.

Farmakodynamiske interaksjoner
Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler med andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke fikk noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar de andre østrogenene, er det imidlertid nødvendig å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandling med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, samt ved behandling med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Femoston er ikke indisert ved graviditet. Dersom kvinnen blir gravid under behandlingen med Femoston, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Det finnes ikke tilfredsstillende data på bruk av østradiol/dydrogesteron hos gravide kvinner. Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksponering for kombinasjoner av østrogen og progestogen, indikerer ikke teratogene eller føtotoksiske effekter.

Amming
Femoston er ikke indisert ved amming.

Fertilitet
Femoston er ikke indisert hos kvinner i fertil alder.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Femoston har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med østradiol/dydrogesteron i kliniske studier er hodepine, abdominalsmerter, smerte/ømhet i brystene og ryggsmerter.
De følgende bivirkningene er observert under kliniske studier (n=4929) med frekvens som angitt nedenfor. *Bivirkninger fra spontanrapporter, men som ikke er observert i kliniske studier. Disse bivirkningene er tillagt frekvensen «sjeldne»:

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vaginal candidiasis	Cystitt-lignende symptomer	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster			Økt størrelse av leiomyomer	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Hemolytisk anemi*
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, nervøsitet	Påvirkning av libido	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene, svimmelhet		Meningiom*
Øyesykdommer				Økt krumming av hornhinnen*, intoleranse for kontaktlinser*
Hjertesykdommer				Hjerteinfarkt
Karsykdommer			Venøs tromboemboli, hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, åreknuter	Slag*
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	Kvalme, oppkast, oppblåsthet (inkludert flatulens)	Dyspepsi	
Sykdommer i lever			Unormal	

og galleveier			leverfunksjon, av og til med gulsott, asteni eller malaise og abdominalsmerter, galleblæresykdom	
Hud- og underhudssykdommer		Allergiske hudreaksjoner (f.eks. utslett, urtikaria, kløe)		Angioødem, vaskulær purpura, erythema nodosum*, chloasma eller melasma som kan vedvare etter seponering av legemidlet*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter			Benkramper*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter/ømhet i brystene	Menstruasjonsforstyrrelser (inkludert postmenopausale sporblødninger, metroragi, menoragi, oligo-/amenoré, uregelmessig menstruasjon, dysmenoré), bekkensmerter, utflod	Brystforstørrelse, premenstruelt syndrom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni-lignende tilstander (asteni, fatigue, malaise), perifert ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	Vektnedgang	

Risiko for brystkreft

- Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å bli diagnostisert med brystkreft, hos kvinner som får behandling med kombinert østrogen-progestogen i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos brukere av østrogen monoterapi er lavere enn den som er sett hos brukere av østrogen-progestogen kombinasjoner.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimater basert på resultatene av den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier er presentert nedenfor.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m2)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT, over en 5-årsperiode (50-54 år) *	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT, etter 5-år
		HRT med østrogen alene	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinert østrogen-progestogen	
50	13,3	1,6	8,0
*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m2) Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU landene, vil også antall ytteligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m2)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT, over en 10-årsperiode (50-59 år) *	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
		HRT med østrogen alene	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinert østrogen-progestogen	
50	26,6	1,8	20,8
* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m2) Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU landene, vil også antall ytteligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

WHI-studiene fra USA – Tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1000 brukere av HRT, over en 5-årsperiode (95 % KI)
		CEE østrogen alene	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
		CEE+MPA østrogen og progestogen‡	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*WHI studie hos kvinner uten livmur, viste ingen økt risiko for brystkreft.
‡Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det ingen synlig økt risiko de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.

Risiko for endometriekreft

Postmenopausale kvinner med intakt livmor:
Risikoen for endometriekreft blant kvinner med intakt livmor som ikke bruker HRT, er omtrent 5 per 1000 kvinner.

Hos kvinner med intakt livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene på grunn av økt risiko for endometriekreft (se pkt. 4.4).
Den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier varierte mellom 5 og 55 diagnostiserte tilleggstilfeller per 1000 kvinner mellom 50 og 65 år, avhengig av varigheten av bruk av østrogen monoterapi og østrogendosen.

Tillegg av et progestogen til østrogen monoterapi i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I Million Women-studien førte ikke 5 års bruk av kombinert (sekvensiell eller kontinuerlig) HRT til økt risiko for endometriekreft (risikoforhold på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkreft
Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-progestogen HRT har vært assosiert med en lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos brukere av HRT sammenliknet med kvinner som aldri har brukt HRT (risikoforhold 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Hos kvinner i alderen 50-54 år som har brukt HRT over en 5-årsperiode, resulterer dette i omtrent ett tilleggstilfelle per 2000 brukere. Blant kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 av 2000 kvinner bli diagnostisert med ovarialkreft i løpet av en 5-årsperiode.

Risiko for venøs tromboemboli
HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for å utvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Slike hendelser er mest sannsynlig i løpet av det første året med bruk av HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert nedenfor:

WHI-studiene – Tilleggsrisiko for VTE i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1000 brukere av HRT
Peroralt østrogen alene[a]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroralt kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Risiko for koronar arteriell sykdom
Risikoen for koronar arteriell sykdom er noe økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen HRT over 60-årsalder (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag
Behandling med østrogen monoterapi og østrogen-progestogen er forbundet med en inntil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men risikoen ved baseline er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil derfor øke med økende alder (se pkt. 4.4).

WHI-studiene, kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag[b] i løpet av 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placebogruppen, over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller per 1000 brukere av HRT, over en 5-årsperiode
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Andre bivirkninger som er rapportert i forbindelse med behandlig med østrogen/progestogen:

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster:
Østrogenavhengige neoplasmer, både benigne og maligne, f.eks. endometriekreft, ovarialkreft. Økt størrelse av meningeomer.

Forstyrrelser i immunsystemet:
Systemisk lupus erythematosus

[a] Studie hos kvinner uten livmor.
[b] Ingen differensiering gjort mellom iskemiske og hemoragiske slag.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:
Hypertriglyseridemi

Nevrologiske sykdommer:
Mulig demens, chorea, forverret epilepsi

Karsykdommer:
Arteriell tromboemboli

Gastrointestinale sykdommer:
Pankreatitt (hos kvinner med preeksisterende hypertriglyseridemi)

Hud- og underhudssykdommer:
Erythema multiforme

Sykdommer i nyre og urinveier:
Urininkontinens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:
Fibrosystisk brystsykdom, cervixerosjon

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer:
Forverret porfyri

Undersøkelser:
Økt nivå av totalt tyreoideahormon

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Både østradiol og dydrogesteron er substanser med lav toksisitet. Symptomer som kvalme, oppkast, ømhet i brystene, svimmelhet, abdominalsmerter, tretthet/fatigue og bortfallsblødning kan forekomme ved overdosering. Det er ikke sannsynlig at spesifikk eller symptomatisk behandling vil bli nødvendig.

Pediatrisk populasjon:
Ovenstående informasjon gjelder også ved overdosering hos barn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener og østrogener, sekvenspreparater, ATC-kode: G03F B08

Østradiol
Virkestoffet, syntetisk 17β-østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol. Det fungerer som erstatning for tap av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. Østrogener forebygger tap av benmasse som følge av menopause eller ovariektomi.

Dydrogesteron
Dydrogesteron er et oralt aktivt progestogen med effekt tilsvarende parenteralt administrert progesteron.
Da østrogen fremmer vekst av endometriet vil østrogen gitt alene øke risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilskudd av et progestogen reduserer i stor grad risikoen for østrogenindusert endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerte kvinner.

Informasjon om kliniske studier
- Lindring av symptomer på østrogenmangel og blødningsmønster.
- Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første få ukene av behandlingen.

1 mg/10 mg
Regelmessig bortfallsblødning med gjennomsnittlig varighet på 5 dager forekom hos 76 % av kvinnene ved behandling med Femoston 1 mg/10 mg. Bortfallsblødning begynte vanligvis på dagen for den siste tabletten i progestogenfasen (gjennomsnittlig syklusdag 28). Gjennombruddsblødning og/eller sporblødninger forekom hos 23 % av kvinnene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og hos 15 % i løpet av behandlingsmåned 10-12. Amenoré (ingen blødning eller sporblødning) forekom i 21 % av syklusene i løpet av det første behandlingsåret.

2 mg/10 mg
Regelmessig bortfallsblødning med gjennomsnittlig varighet på 5 dager forekom hos 89 % av kvinnene. Bortfallsblødning begynte vanligvis på gjennomsnittlig syklusdag 28. Gjennombruddsblødning og/eller sporblødninger forekom hos omtrent 22 % av kvinnene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og hos 19 % i løpet av behandlingsmåned 10-12. Amenoré (ingen blødning eller sporblødning) forekom i 12 % av syklusene i løpet av det første behandlingsåret.

Forebygging av osteoporose:

Østrogenmangel ved menopause er assosiert med økt benmetabolisme og redusert benmasse. Effekten av østrogener på benmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen ser ut til å vare så lenge som behandlingen fortsettes. Etter seponering av HRT skjer reduksjon i benmasse med tilsvarende hastighet som hos ubehandlede kvinner.

WHI-studien og metaanalyserte studier har vist at bruk av HRT, alene eller i kombinasjon med et progestogen – gitt hovedsakelig til friske kvinner – reduserer risikoen for hofte-, ryggvirvel-, og andre osteoporotiske brudd. HRT kan også forebygge brudd hos kvinner med lav bentetthet og/eller etablert osteoporose, men bevisene for dette er begrenset.

1 mg/10 mg
For Femoston 1 mg/10 mg, var økningen i benmineraltettheten (BMD) i korsryggraden 5,2 % ± 3,8 % (gjennomsnitt ± SD), og prosentandelen av kvinner med uendret eller økt BMD i korsryggraden var 93 %.
Femoston 1 mg/10 mg hadde også effekt på BMD i hofte.
Økningen etter to års behandling med Femoston 1 mg/10 mg var 2,7 % ± 4,2 % (gjennomsnitt ± SD) ved lårhalsen, 3,5 % ± 5,0 % (gjennomsnitt ± SD) ved trochanter og 2,7 % ± 6,7 % (gjennomsnitt ± SD) ved Wards triangel. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte sin BMD i de tre områdene av hoften etter behandling med Femoston 1 mg/10 mg var 67-78 %.

2 mg/10 mg
Etter to års behandling med Femoston 2 mg/10 mg, var økningen i benmineraltettheten (BMD) i korsryggraden 6,7 % ± 3,9 % (gjennomsnitt ± SD). Prosentandelen av kvinner med uendret eller økt BMD i korsryggraden under behandling var 94,5 %.
Femoston 2 mg/10 mg hadde også effekt på BMD i hofte.
Økningen etter to års behandling med Femoston 2 mg/10 mg var 2,6 % ± 5,0 % (gjennomsnitt ± SD) ved lårhalsen, 4,6 % ± 5,0 % (gjennomsnitt ± SD) ved trochanter og 4,1 % ± 7,4 % (gjennomsnitt ±

SD) ved Wards triangel. Prosentandelen av kvinner som opprettholdt eller økte sin BMD i de tre områdene av hoften etter behandling med Femoston 2 mg/10 mg var 71-88 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Østradiol

- Absorpsjon:

Absorpsjon av østradiol avhenger av partikkelstørrelsen: mikronisert østradiol absorberes raskt fra mage-tarm-kanalen.

1 mg østradiol
Tabellen nedenfor angir gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere ved steady state for østradiol (E2), østron (E1) og østronsulfat (E1S) for hver dose på 1 mg mikronisert østradiol. Dataene presenteres som gjennomsnitt (SD).

Østradiol 1 mg				
Parametere	E2	E1	Parametere	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)
$C_{gjennomsnitt}$ (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	$C_{gjennomsnitt}$ (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC_{0-24} (pg t/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC_{0-24} (ng t/ml)	112,7 (55,1)

2 mg østradiol
Tabellen nedenfor angir gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere ved steady state for østradiol (E2), østron (E1) og østronsulfat (E1S) for hver dose på 2 mg mikronisert østradiol. Dataene presenteres som gjennomsnitt (SD).

Østradiol 2 mg				
Parametere	E2	E1	Parametere	E1S
C_{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C_{min} (ng/ml)	5,7 (5,9)
$C_{gjennomsnitt}$ (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	$C_{gjennomsnitt}$ (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC_{0-24} (pg t/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC_{0-24} (ng t/ml)	307,3 (224,1)

- Distribusjon:

Østrogener kan finnes enten ubundet eller bundet. Omtrent 98-99 % av østradioldosen bindes til plasmaproteiner, av dette omtrent 30-52 % til albumin og omtrent 46-69 % til kjønnshormonbindende globulin (SHBG).

- Biotransformasjon:

Østradiol gjennomgår omfattende metabolisme etter peroral administrasjon. De viktigste ukonjugerte og konjugerte metabolittene er østron og østronsulfat. Disse metabolittene kan bidra til østrogenaktiviteten, enten direkte eller etter konvertering til østradiol. Østronsulfat kan gjennomgå enterohepatisk sirkulasjon.

- Eliminasjon:

Hovedforbindelsene i urin er glukuronidene av av østron og østradiol. Eliminasjonshalveringstiden er mellom 10-16 timer.
Østrogener utskilles i morsmelk hos ammende mødre.

- Dose- og tidsavhengighet:

Ved daglig peroral administrasjon av Femoston, nådde østradiol steady state konsentrasjoner etter omtrent fem dager.
Generelt ble steady state-konsentrasjoner tilsynelatende oppnådd etter dosering i 8 til 11 dagers .

Dydrogesteron

- Absorpsjon:

Etter peroral administrasjon absorberes dydrogesteron raskt, med en t_{max} mellom 0,5 og 2,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten til dydrogesteron (peroral dose på 20 mg sammenlignet med 7,8 mg som intravenøs infusjon) er 28 %.

Tabellen nedenfor angir gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere ved steady state for dydrogesteron (D) og dihydrodydrogesteron (DHD). Dataene presenteres som gjennomsnitt (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
Parametere	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)
$C_{gjennomsnitt}$ (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
$AUC_{0-\tau}$ (ng t/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- Distribusjon:

Etter intravenøs administrasjon av dydrogesteron er distribusjonsvolumet ved steady state omtrent 1400 liter. Dydrogesteron og DHD er mer enn 90 % bundet til plasmaproteiner.

- Biotransformasjon:

Etter peroral administrasjon metaboliseres dydrogesteron raskt til DHD. Nivået av den viktigste aktive metabolitten 20 α-dihydrodydrogesteron (DHD) når toppen omtrent 1,5 timer etter dosen ble gitt. Plasmanivåene av DHD er vesentlig høyere sammenlignet med modersubstansen. Forholdet mellom DHD og dydrogesteron for AUC og C_{max} er henholdsvis i størrelsesorden 40 og 25. Gjennomsnittlig halveringstid for dydrogesteron og DHD varierer henholdsvis fra 5 til 7 timer og fra 14 til 17 timer. Et fellestrekk for alle karakteriserte metabolitter er at 4,6 dien-3-on konfigurasjonen til modersubstansen beholdes og fraværet av 17α-hydroksylering. Dette forklarer de manglende østrogene og androgene effektene av dydrogesteron.

- Eliminasjon:

Etter peroral administrasjon av radioaktivt dydrogesteron utskilles gjennomsnittlig 63 % av dosen i urin. Total clearance i plasma er 6,4 l/min. Utskillelse er komplett innen 72 timer. DHD gjenfinnes i urin hovedsakelig som glukuronsyrekonjugatet.

- Dose- og tidsavhengighet:

Farmakokinetikken ved enkeltdose og multiple doser er lineær i peroralt doseområde 2,5 til 10 mg. Sammenligning av kinetikken ved enkeltdose og multiple doser viser at farmakokinetikken til dydrogesteron og DHD ikke forandres som følge av gjentatt dosering. Steady state ble oppnådd etter 3 dagers behandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske sikkerhetsdata av relevans for forskriver og for legemidlets målgruppe, annet enn data allerede inkludert i andre avsnitt av preparatomtalen.

Miljørisikovurdering (ERA):
Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Legemidler som ikke er nødvendig lenger, bør ikke kastes i avløpsvann eller husholdningsavfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne (gjelder både for 1 mg/10 mg og 2 mg/10 mg)
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Maisstivelse
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering (1 mg/10 mg):

Hvit tablett:
Titandioksid (E 171)
Hypromellose
Makrogol

Grå tablett:
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, sort (E 172)
Polyvinylalkohol
Makrogol
Talkum

Filmdrasjering (2 mg/10 mg):

Rødbrun tablett:
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, sort (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Hypromellose
Makrogol
Talkum

Gul tablett:
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Hypromellose
Makrogol
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kalenderpakninger med 28, 84 (3 x 28) eller 280 (10 x 28) tabletter i PVC/Aluminium blisterbrett i ytterkartong.
1 mg/10 mg
Hver blister inneholder 14 hvite filmdrasjerte tabletter og 14 grå filmdrasjerte tabletter.

2 mg/10 mg
Hver blister inneholder 14 rødbrune filmdrasjerte tabletter og 14 gule filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Legemidler som ikke er nødvendig lenger, bør ikke kastes i avløpsvann eller husholdningsavfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Theramex Ireland Limited,
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/10 mg: 18-12456
2 mg/10 mg: 18-12414

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.03.2019
Dato for siste fornyelse: 18.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2024