

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Femostonconti 0,5 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller estradiol-hemihydrat motsvarande 0,5 mg estradiol och 2,5 mg dydrogesteron.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 117,4 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Runda, bikonvexa, märkta 379 på ena sidan (7 mm)

Gula tabletter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med mer än 12 månader sedan senaste menstruation.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Femostonconti är ett preparat för kontinuerlig kombinerad HRT för oral användning.

Östrogenet och progesteronet ges varje dag utan avbrott.

Doseringen är en tablett dagligen för en 28-dagars cykel.

Femostonconti ska tas kontinuerligt utan avbrott mellan förpackningar.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Kontinuerlig, kombinerad behandling kan påbörjas med Femostonconti beroende på tiden efter menopaus och symptomens allvarlighetsgrad. Kvinnor som genomgått en naturlig menopaus ska vänta med behandling med Femostonconti minst 12 månader efter den sista naturliga menstruationsblödningen. Kvinnor som har genomgått kirurgisk menopaus kan påbörja behandling omedelbart.

Beroende på det kliniska svaret kan dosen justeras därefter.

Patienter som byter från ett kontinuerligt sekvenspreparat eller cykliskt preparat ska påbörja behandling med Femostonconti efter att den föregående 28-dagars behandlingscykeln har avslutats. Patienter som byter från en annan kontinuerlig, kombinerad behandling kan påbörja behandlingen när som helst.

En glömd dos ska tas så snart det upptäcks. Om mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen skulle ha tagits, ska den glömda dosen hoppas över, och nästa dos tas vid ordinarie tidpunkt. Att glömma en dos kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

Femostonconti kan tas oberoende av intag av mat.

Pediatrisk population:

Det finns ingen relevant indikation för Femostonconti för en pediatrisk population.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri
- Meningiom eller tidigare meningiom
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Kunskapen kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

#### **Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling**

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar. Under behandlingen rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska (se avsnittet ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

#### **Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet**

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Femostonconti, detta gäller speciellt:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios

- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

### **Meningiom**

Förekomst av meningiom (ett eller flera) har rapporterats i samband med användning av estradiol/dydrogesteron. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling som innehåller estradiol/dydrogesteron stoppas (se avsnitt 4.3). Tumörkrympning har observerats efter att behandlingen satts ut.

### **Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen**

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

### **Endometriehyperplasi och carcinom**

- För kvinnor med intakt livmoder är det en förhöjd risk för endometriehyperplasi och carcinom när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risken för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett progestogen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-progestogen hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med HRT-behandling med enbart östrogen.
- Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

### **Bröstcancer**

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen-progestogen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-progestogen:

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-progestogen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen:

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlades med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestogen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer. HRT, speciellt kombinationer av östrogen-progestogen, ökar densiteten i mammografibilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

### **Äggstockscancer**

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys finns det en något förhöjd risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen, som blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-studien (Women's Health Initiative), kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

### **Venös tromboembolism**

- HRT är associerat med en 1,3 - 3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet/postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.  
Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i HRT 4 - 6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning).  
Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'hög svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### **Kranskärslsjukdom (CAD)**

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-progestogen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-progestogenbehandling:

Den relativa risken för kranskärslssjukdom är något ökad under behandling med kombinerat östrogen-progestogen HRT. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av användning av östrogen-progestogen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen:

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

### **Ischemisk stroke**

Behandling med kombinerad östrogen-progestogen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

### **ALAT-förhöjningar**

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

### **Andra tillstånd**

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med östrogen eller HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden av tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Denna östrogen-progestogen kombinationsbehandling är inte ett preventivmedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

### **Effektiviteten av östrogen och progestogen kan försämrats:**

- Metabolismen av östrogener och progestogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt P450-enzym, såsom antikonvulsiva medel (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Trots att ritonavir och nelfinavir är kända starka hämmare har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.
- Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och progestogener.
- Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och progestogener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

### **Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel**

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin avsevärt vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonsättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion existera, vilket kan leda till minskad anfallskontroll bland kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

### **Farmakodynamiska interaktioner**

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Femostonconti är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Femostonconti ska behandlingen avbrytas omgående.

Det finns inga adekvata data från användning av estradiol/dydrogesteron i gravida kvinnor. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och progestogen.

### **Amning**

Femostonconti är inte indicerat under amning.

### **Fertilitet**

Femostonconti är inte indicerat för fertila kvinnor.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Femostonconti har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlas med estradiol/dydrogesteron i kliniska prövningar är huvudvärk, magsmärtor, bröstsmärta/ömhet och ryggsmärta. Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar (n=4929) med en frekvens som framgår nedan. \*Biverkningar från spontana rapporter som inte observerats i kliniska prövningar har tillskrivits frekvensen "sällsynt":

| MedDRA-klassificering av organsystem            | Mycket vanliga<br>≥1/10 | Vanliga<br>≥1/100, <1/10                                     | Mindre vanliga<br>≥1/1000, <1/100                                                           | Sällsynta<br>≥1/10 000,<br><1/1000                      |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer                   |                         | Vaginal candidainfektion                                     | Cystit-liknande symtom                                                                      |                                                         |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade |                         |                                                              | Ökning i storlek av leiomyom                                                                |                                                         |
| Blodet och lymfsystemet                         |                         |                                                              |                                                                                             | Hemolytisk anemi*                                       |
| Immunsystemet                                   |                         |                                                              | Överkänslighet                                                                              |                                                         |
| Psykiska störningar                             |                         | Depression, nervositet                                       | Libido-förändringar                                                                         |                                                         |
| Centrala och perifera nervsystemet              | Huvudvärk               | Migrän, yrsel                                                |                                                                                             | Meningiom*                                              |
| Ögon                                            |                         |                                                              |                                                                                             | Ökad buktning av kornea*, intolerans mot kontaktlinser* |
| Hjärtat                                         |                         |                                                              |                                                                                             | Hjärtinfarkt                                            |
| Blodkärl                                        |                         |                                                              | Ventrombos, hypertoni, perifer kärlsjukdom, åderbräck                                       | Stroke*                                                 |
| Magtarmkanalen                                  | Buksmärtor              | Illamående, kräkning, spändhet i buken (inklusive flatulens) | Dyspepsi                                                                                    |                                                         |
| Lever och gallvägar                             |                         |                                                              | Onormal leverfunktion, ibland med gulsot, asteni eller obehag, buksmärtor, gallblåsesjukdom |                                                         |
| Hud och subkutan vävnad                         |                         | Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag, urtikaria, pruritus) |                                                                                             | Angioödem, vaskulär purpura, erytema nodosum*,          |

| MedDRA-klassificering av organsystem                        | Mycket vanliga<br>≥1/10 | Vanliga<br>≥1/100, <1/10                                                                                                                                                                  | Mindre vanliga<br>≥1/1000, <1/100       | Sällsynta<br>≥1/10 000,<br><1/1000                                   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                         |                                                                                                                                                                                           |                                         | kloasma eller melasma, vilket kan kvarstå efter avslutad behandling* |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Ryggsmärta              |                                                                                                                                                                                           |                                         | Benkramper*                                                          |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Smärta/ömhet i bröstet  | Menstruationsrubbingar (inklusive postmenopausala stänklödningar, metrorragi, menorragi, oligo- eller amenorré, oregelbunden menstruation, dysmenorré), bäckensmärta, vaginala flytningar | Bröstförstoring, premenstruellt syndrom |                                                                      |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället |                         | Asteniska tillstånd (asteni, trötthet, sjukdomskänsla), perifera ödem                                                                                                                     |                                         |                                                                      |
| Undersökningar                                              |                         | Viktökning                                                                                                                                                                                | Viktminskning                           |                                                                      |

### **Risken för bröstcancer**

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och progestogen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och progestogen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI- studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

### Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

| Ålder vid HRT-start (år)               | Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)* | Riskkvot | Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|
| <b>HRT med enbart östrogen</b>         |                                                                                   |          |                                                              |
| 50                                     | 13,3                                                                              | 1,2      | 2,7                                                          |
| <b>Kombinerad östrogen-progestogen</b> |                                                                                   |          |                                                              |
| 50                                     | 13,3                                                                              | 1,6      | 8,0                                                          |

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

| Ålder vid HRT-start (år)                | Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)* | Riskkvot | Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------|
| <b>HRT med enbart östrogen</b>          |                                                                                     |          |                                                      |
| 50                                      | 26,6                                                                                | 1,3      | 7,1                                                  |
| <b>Kombination östrogen-progesteron</b> |                                                                                     |          |                                                      |
| 50                                      | 26,6                                                                                | 1,8      | 20,8                                                 |

\*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

### Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

| Ålder (år)                                          | Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern efter 5 år | Risk och 95 % KI | Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enbart CEE-östrogener</b>                        |                                                          |                  |                                                                           |
| 50 - 79                                             | 21                                                       | 0,8 (0,7 – 1,0)  | -4 (-6 – 0)*                                                              |
| <b>CEE+MPA östrogen och progestogen<sup>‡</sup></b> |                                                          |                  |                                                                           |
| 50 - 79                                             | 17                                                       | 1,2 (1,0 – 1,5)  | +4 (0 – 9)                                                                |

\* WHI-studie på kvinnor utan livmoder, som inte visade ökad risk för bröstcancer

<sup>‡</sup> När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

### Risken för endometrieccancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder:

Risken för endometrieccancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrieccancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrieccancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en progestogen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrieccancer (Relativ Risk (RR) på 1,0 (0,8 - 1,2)).

### **Ovarialcancer**

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4). Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

### **Risk för venös tromboembolism**

HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är troligast under det första året av HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

#### **WHI-studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning**

| Ålder (år)                                     | Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid | Risk och 95 % KI | Extra fall per 1000 HRT-användare |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| <b>Enbart östrogen (oralt)<sup>c</sup></b>     |                                                              |                  |                                   |
| 50 - 59                                        | 7                                                            | 1,2 (0,6 – 2,4)  | 1 (-3 – 10)                       |
| <b>Kombinerat östrogen-progestogen (oralt)</b> |                                                              |                  |                                   |
| 50 - 59                                        | 4                                                            | 2,3 (1,2 – 4,3)  | 5 (1 - 13)                        |

<sup>c</sup> Studie på kvinnor utan livmoder

### **Risk för kranskärslsjukdom**

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-progestogen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

### **Risk för ischemisk stroke**

Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-progestogenbehandling är associerad med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

#### **Kombinerade WHI-studier – Adderad risk för stroke<sup>d</sup> över 5 års användning**

| Ålder (år) | Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid | Risk och 95 % KI | Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid |
|------------|--------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|
| 50 - 59    | 8                                                            | 1,3 (1,1 – 1,6)  | 3 (1 - 5)                                        |

<sup>d</sup> Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.

### **Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/progestogen:**

#### **Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade:**

Både benigna och maligna östrogen-beroende neoplasier, t.ex. endometriecancer och ovarialcancer. Ökad storlek av meningiom.

#### **Immunsystemet:**

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

#### **Metabolism och nutrition:**

Hypertriglyceridemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Sannolik demens, chorea, exacerbation av epilepsi

Blodkärl:

Arteriell tromboembolism

Magtarmkanalen:

Pankreatit (hos kvinnor med tidigare hypertriglyceridemi)

Hud och subkutan vävnad:

Erythema multiforme

Njurar och urinvägar:

Urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Fibrocystisk bröstsjukdom, cervixerosion

Medfödda och/eller genetiska störningar:

Aggraverad porfyri

Undersökningar:

Total ökning av sköldkörtelhormoner

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Både estradiol och dydrogesteron är substanser med låg toxicitet. Symtom som illamående, kräkning, ömhet i bröstet, yrsel, magsmärta, dåsighet/trötthet och bortfallsblödning kan uppkomma vid överdosering. Det är osannolikt att någon specifik eller symptomatisk behandling är nödvändig. Ovanstående information gäller även för överdosering hos barn.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner, gestagener i kombination med estrogener.

ATC-kod: G03FA14.

**Estradiol**

Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

## **Dydrogesteron**

Dydrogesteron är ett oralt aktivt progestogen med en aktivitet jämförbar med parenteralt administrerat progestogen.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Tillägg av progestogen reducerar kraftigt den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

## **Information från kliniska prövningar**

- Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster
- Lindring av menopausala symtom erhöles under de första veckorna av behandlingen.

Minskningen av måttliga till svåra värmevallningar var statistiskt signifikant med Femostonconti jämfört med placebo från vecka 4 och framåt. Antalet måttliga till svåra värmevallningar fortsatte att minska till slutet av behandlingen i vecka 13.

I två studier rapporterades amenorré (ingen blödning eller stänklödning) hos 91 % respektive hos 88 % av kvinnorna under månaderna 10 till 12 av behandlingen. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning rapporterades hos 10 % och hos 21 % av kvinnorna under de första 3 månaderna och hos 9 % och hos 12 % under månaderna 10 till 12 av behandlingen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### **Estradiol**

- Absorption:

Absorption av estradiol är beroende av partikelstorlek: estradiol i mikroniserad form absorberas lätt från magtarmkanalen.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga steady-state-värdena av de farmakokinetiska parametrarna för estradiol (E2), estron (E1) och estronsulfat (E1S) för varje dos av estradiol i mikroniserad form. Värdena presenteras som medelvärde (SD).

| <b>Estradiol 0,5 mg</b>      |             |             |                              |             |
|------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|-------------|
| Parametrar                   | E2          | E1          | Parametrar                   | E1S         |
| C <sub>max</sub> (pg/ml)     | 34,8 (30,4) | 182 (110)   | C <sub>max</sub> (ng/ml)     | 6,98 (3,32) |
| C <sub>min</sub> (pg/ml)     | -           | -           | -                            | -           |
| C <sub>av</sub> (pg/ml)      | 21,5 (16,0) | -           | -                            | -           |
| AUC <sub>0-τ</sub> (pg,h/ml) | 516 (383)   | 2959 (2135) | AUC <sub>0-τ</sub> (ng,h/ml) | 82,0 (42,6) |

- Distribution:

Östrogen kan finnas obundna eller bundna. Cirka 98-99 % av estradioldosen binds till plasmaproteiner, där cirka 30-50 % binds till albumin och cirka 46-69 % till könshormonbindande globulin (SHBG).

- Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras estradiol i stor utsträckning. De huvudsakliga okonjugerade och konjugerade metabolerna är estron och estronsulfat. Dessa metaboler kan bidra till östrogenaktiviteten, antingen direkt eller efter omvandling till estradiol. Estronsulfat kan genomgå enterohepatisk cirkulation.

- Eliminering:

I urinen är det huvudsakligen glukuronider av estron och estradiol. Halveringstiden för eliminering är mellan 10-16 h.

Östrogen utsöndras i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

- Dos- och tidsberoende:

Efter daglig oral administrering av Femostonconti nådde estradiolkoncentrationerna steady-state efter cirka fem dagar.

Generellt tycktes steady-statekoncentrationer nås inom 8 till 11 dagars dosering.

### **Dydrogesteron**

- Absorption:

Efter oral administrering absorberas dydrogesteron snabbt med  $T_{max}$  mellan 0,5 och 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten av dydrogesteron (20 mg dos oralt jämfört med 7,8 mg intravenös infusion) är 28 %.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna vid steady state för dydrogesteron (D) och dihydrodydrogesteron (DHD). Värdena presenteras som medelvärde (SD).

| <b>Dydrogesteron 2,5 mg</b>  |                 |             |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| Parametrar                   | D               | DHD         |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)     | 0,759 (0,313)   | 18,9 (7,22) |
| C <sub>min</sub> (ng/ml)     | 0,0309 (0,0209) | -           |
| C <sub>av</sub> (ng/ml)      | 0,117 (0,0455)  | -           |
| AUC <sub>0-τ</sub> (ng.h/ml) | 2,81 (1,09)     | 90,4 (44,1) |

- Distribution:

Efter intravenös administrering av dydrogesteron är steady-statevolymen av distribution cirka 1400 l. Dydrogesteron och DHD är till mer än 90 % bundet till plasmaproteiner.

- Metabolism:

Dydrogesteron metaboliseras snabbt till DHD efter oral administrering. Nivåerna av den huvudsakliga aktiva metaboliten 20  $\alpha$ -dihydrodydrogesteron (DHD) är som högst cirka 1,5 timme efter dosering. Plasmanivåerna av DHD är väsentligt högre jämfört med moderläkemedlet. AUC och C<sub>max</sub> förhållandet av DHD till dydrogesteron är i ordningen 40 respektive 25. Genomsnittlig terminal halveringstid av dydrogesteron och DHD varierar mellan 5 till 7, respektive 14 till 17 timmar. Ett vanligt kännetecken hos alla karakteriserade metaboliter är retentionen av 4,6 dien-3-on konfiguration av moderläkemedlet och frånvaron av 17 $\alpha$ -hydroxylering. Detta förklarar bristen på östrogen och androgen effekt av dydrogesteron.

- Eliminering:

Ett genomsnittligt värde på 63 % av dosen utsöndras i urinen efter oral administrering av märkt dydrogesteron. Total plasma clearance är 6,4 l/min. Utsöndringen är fullständig inom 72 timmar. DHD förekommer i urinen övervägande som glukuronsyrakonjugat.

- Dos- och tidsberoende:

Farmakokinetiken för endos och flerdos är linjär för det orala dosintervallet 2,5 till 10 mg. En jämförelse mellan kinetiken för endos och flerdos visar att farmakokinetiken av dydrogesteron och DHD är oförändrad som ett resultat av upprepad dosering. Steady-state uppnåddes efter 3 dagars behandling.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska data som är relevant för forskrivaren för målgruppen utöver det som redan är inkluderat i andra avsnitt av produktresumén.

### Miljöriskbedömning:

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kärna:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol

Polyvinylalkohol

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kalenderförpackningar med 28, 84 (3 x 28) eller 280 (10 x 28) tabletter i PVC-aluminium-blister i en tryckt kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House

Park Lane

Spencer Dock

Dublin 1, D01 YE64

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

58179

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2019-04-12

Datum för förnyat godkännande: 2019-12-18

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-08-20