

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Femanest 1 mg töflur.

Femanest 2 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

1 tafla inniheldur: Estradíólhemihýdrat sem samsvarar estradíóli 1 mg annars vegar og estradíóli 2 mg hins vegar.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 1 mg tafla inniheldur 62,77 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Hver 2 mg tafla inniheldur 61,73 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Hver 2 mg tafla inniheldur 0,023 mg para-appelsínugult E 110.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

1 mg: Hvít, merkt 01

2 mg: Appelsínugul, merkt 02

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð með hormónum við einkennum estrógenskorts hjá konum fyrir og eftir tíðahvörf. Til varnar gegn beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni áhættu á að beinbrotna síðar, sem ekki þola eða mega ekki nota önnur lyf sem eru viðurkennd til varnar gegn beinþynningu (aðeins Femanest 2 mg).

Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá konum eldri en 65 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Til varnar gegn beinþynningu má aðeins nota Femanest 2 mg.

Meðferðin er venjulega hafin með Femanest 2 mg daglega. Við áframhaldandi meðferð á að ákvarða skammtinn fyrir hvern einstakling fyrir sig.

Nota á Femanest annaðhvort sem samfellda eða lotuskipta meðferð. Þegar konur með leg eru meðhöndlaðar skal alltaf gefa gestagenviðbót.

Samfelld meðferð: 1 tafla af Femanest daglega án hléa. Gestagenviðbót er gefin t.d. fyrstu 12-14 daga hvers mánaðar ásamt Femanest. Konur sem farið hafa í legnám: 1 tafla af Femanest daglega án hléa. Hjá konum sem hafa farið í legnám er eingöngu mælt með gestagenviðbót hjá þeim sem hafa greinst með legslímuflack.

Lotuskipt meðferð: 1 tafla af Femanest daglega í 21 dag, síðan er gert hlé á töflutöku í 7 daga. Gestagenviðbót er gefin síðustu 12-14 dagana á hverju þriggja vikna tímabili ásamt Femanest. Við hvorn meðferðarháttinn sem er, verður venjulega bláðing 2-4 dögum eftir að töku gestagens er hætt.

Við upphaf meðferðar og áframhaldandi meðferð við tíðahvarfaeinkennum á að nota minnsta, virka skammt í sem stystan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Ef gleymist að taka eina töflu verður að taka hana innan 12 klst. annars á að farga henni og taka næstu töflu daginn eftir. Þegar skammtur gleymist aukast líkur á milliblæðingum og blettablæðingum.

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, saga eða grunur um brjóstakrabbamein.
- Þekkt illkynja estrógenháð æxli eða grunur um slíkt æxli (t.d. krabbamein í legslímu).
- Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum.
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu.
- Saga um sjálfvakið eða yfirstandandi bláæðasegarek (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek).
- Þekktir sjúkdómar sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á próteini C, próteini S eða andþrombíni, sjá kafla 4.4).
- Virkur eða nýlega yfirstaðinn segarekssjúkdómur í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep).
- Bráður eða fyrri lifrarsjúkdómur, ef lifrargildi eru ekki komin í eðlilegt horf aftur.
- Þekkt ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum eða einhverju hjálparefnanna.
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við tíðahvarfaeinkennum, ætti einungis að hefja hormónauppbótarmeðferð þegar einkenni hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilfellum á að minnsta kosti einu sinni á ári að meta vandlega ávinning á móti áhættu af meðferðinni. Hormónauppbótarmeðferð á aðeins að halda áfram á meðan ávinningur er talin meiri en áhættan.

Takmörkuð þekking er á áhættu í tengslum við hormónauppbótarmeðferð við snemmkomnum tíðahvörfum. Vegna lítillar raunáhættu fyrir yngri konur getur þó hlutfallið milli áhættu og ávinnings hjá þessum konum verið hagstæðara en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/eftirlit með meðferð

Áður en meðferð með hormónauppbót hefst eða er hafin að nýju skal fá nákvæma heilsufarssögu þ.m.t. upplýsingar um arfgenga sjúkdóma. Almenn læknis- og grindarholsskoðun, þar með talin brjóstaskoðun og grindarholsskoðun, á að taka mið af heilsufarssögu sjúklings ásamt frábendingum, sem og varnaðarorðum varðandi notkun. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti en tíðni þess og eðli á að aðlaga að hverri einstakri konu. Upplýsa skal konur um hvers konar breytingar í brjóstum þær eigi að skýra lækni eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá kafla um „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þar með talið regluleg brjóstaskoðun og/eða brjóstamyndataka, eiga að vera í samræmi við gildandi, viðtekna starfshætti við skimun hjá heilbrigðum konum sem og eftir klínískum þörfum hverrar konu fyrir sig.

Aðstæður sem kalla á sérstakt eftirlit

Ef eitthvað af eftirfarandi er til staðar eða hefur áður komið fram og/eða versnað við meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð á að fylgjast sérstaklega vel með sjúklingnum. Hafa skal í huga að þessir kvillar geta komið fram aftur eða versnað við meðferð með Femanest:

- Sléttvöðvaæxli í legi eða legslímuvilla
- Áhættuþættir fyrir segarekssjúkdómum (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir fyrir estrógenháðum æxlum, t.d. fyrsta stigs arfgengi á brjóstakrabbameini
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómur (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án fylgikvilla í æðum
- Gallsteinar
- Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur
- Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus)
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá kaflann „Ofvöxtur legslímu“ hér á eftir)

- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður fyrir tafarlausri stöðvun meðferðar:

Hætta skal meðferð ef fram kemur ástand sem er talið upp sem frábending (sjá kafla 4.3) og jafnframt ef eftirfarandi kemur fram:

- Gula eða staðfest versnun á lifrarstarfsemi
- Veruleg hækkun blóðþrýstings
- Mígrenilíkur höfuðverkur í fyrsta sinn
- Þungun

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

- Hjá konum sem hafa ekki gengist undir legnám er aukin hætta á ofvexti legslímu og krabbameini, þegar estrógen er gefið eingöngu í langan tíma. Sú aukna hætta á krabbameini í legslímu sem greint hefur verið frá hjá konum sem eingöngu eru á meðferð með estrógeni er á bilinu tvöfalt til 12 sinnum meiri, samanborið við þær sem eru ekki meðhöndlaðar, háð meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá einnig kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan verið aukin í að minnsta kosti 10 ár.
- Viðbót lotubundinnar meðferðar með gestageni, í að minnsta kosti 12 daga í mánuði/28 daga meðferðarhringur, eða samfelld meðferð með estrógeni og gestageni, hjá konum sem hafa ekki gengist undir legnám, dregur úr þessari auknu hættu í tengslum við meðferð með estrógeni eingöngu.
- Öryggi varðandi legslímu, þegar gestageni er bætt við, hefur ekki verið rannsakað við gjöf estradíól skammta > 2 mg til inntöku og plástra > 50 míkróg/dag.
- Milliblæðingar og/eða blettblæðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Ef milliblæðingar eða blettblæðingar koma fram eftir meðferð í nokkurn tíma eða halda áfram eftir að meðferð er hætt á að rannsaka orsakirnar, sem getur falið í sér töku á vefjasýni úr legslímu til þess að útiloka illkynja vöxt í legslímu.
- Meðferð með estrógeni einu sér getur haft í för með sér forstíggillkynja breytinga eða illkynja breytingar í hugsanlegum leifum legslímuvillu. Því skal íhuga að bæta gestageni við estrógenmeðferð hjá konum sem hafa gengist undir legnám vegna legslímuvillu, ef legslímuvilluleif er til staðar.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Samsett meðferð með estrógeni og gestageni

- Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen-samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Meðferð með estrógeni einu sér

- Í WHI-rannsókninni kom ekki fram aukin hætta á brjóstakrabbameini hjá konum sem höfðu gengist undir legnám og voru meðhöndlaðar með estrógeni einu sér. Í áhorfsrannsóknum (observational studies) hefur oftast verið greint frá lítillga aukinni hættu á að brjóstakrabbamein greinist, sem er minni en hættan hjá þeim sem eru á samsettri meðferð með estrógeni og gestageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórra safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með

tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Hormónauppbótarmeðferð, sérstaklega samsett meðferð með estrógeni og gestageni, eykur þéttleika sem fram kemur á brjóstamyndum. Það getur dregið úr möguleikum á greiningu brjóstakrabbameins með röntgenmynd.

Krabbamein í eggjastokkum

- Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem fá uppbótarmeðferð með hormónum með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt. Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin (Women's Health Initiative Study), gefa til kynna að notkun samsettrar uppbótarmeðferðar með hormónum geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8.).

Segarek í bláæðum (VTE)

- Hormónauppbótarmeðferð er tengd 1,3-3 sinnum meiri hættu á segareki í bláæðum, þ.e.a.s. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíkum tilvikum á fyrsta ári uppbótarmeðferðar en síðar (sjá kafla 4.8).
- Konur með sögu um segarek í bláæðum eða þekktu segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á segareki í bláæðum. Hormónauppbótarmeðferð getur aukið þessa áhættu og þess vegna mega þessir sjúklingar ekki fá hormónauppbótarmeðferð.
- Almenn þekktir áhættuþættir fyrir segareki í bláæðum eru notkun estrógena, hár aldur, stórar skurðaðgerðir, langvarandi rúmlega/takmörkun á hreyfingu, offita (BMI > 30 kg/m²), meðganga og fyrst eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki er nein samstaða um hugsanlegan þátt æðahnúta í tengslum við segarek í bláæðum. Eins og á við alla sjúklinga, sem eru nýkomnir úr skurðaðgerð, skal íhuga vandlega fyrirbyggjandi ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir bláæðasegamyndun. Ef búast má við langvarandi rúmlegu/takmörkun á hreyfingu eftir valkvæða aðgerð, sérstaklega í grindarholi eða bæklunarskurðaðgerðir á neðri útlimum, skal íhuga hlé á uppbótarmeðferðinni í 4-6 vikur fyrir aðgerðina. Ekki má hefja meðferðina á ný fyrir en konan hefur fulla fótaferð/hreyfigetu.
- Konum, sem aldrei hafa fengið bláæðasegarek en eiga fyrstu gráðu ættingja með sögu um bláæðasegarek á unga aldri, má bjóða skimun, eftir að veittar hafa verið nákvæmar upplýsingar um takmarkanir hennar (með skimun er einungis hægt að greina lítinn hluta þeirra galla sem valda tilhneigingu til segamyndunar). Ef galli greinist, sem veldur tilhneigingu til blóðsegamyndunar, sem er annars konar en sá sem olli blóðsegareki hjá ættingjum eða ef gallinn er alvarlegri (t.d. skortur á andþrombíni, próteini-S eða próteini-C, eða fleiri en einn galli) má ekki veita hormónauppbótarmeðferð.
- Hjá konum, sem eru á segavarnarmeðferð, þarf að meta vandlega hlutfallið milli áhættu og ávinnings af hormónauppbótarmeðferð.
- Komi fram segarek í bláæðum, eftir að meðferð hefst, skal hætta notkun lyfsins. Ráðleggja á sjúklingum að leita strax til læknis ef fram koma einkenni sem geta bent til segareks (t.d. sársaukafull bólga í fótlegg, skyndilegur verkur fyrir brjósti, mæði).

Kransæðasjúkdómar

Slembiráðaðar samanburðarrannsóknir hafa ekki sýnt fram á verndandi áhrif gegn hjartadrepri, hvorki hjá konum með kransæðasjúkdóm né konum sem ekki voru með kransæðasjúkdóm sem fengu samsetta meðferð með estrógeni og gestageni eða estrógeni eingöngu.

Samsett meðferð með estrógeni og gestageni

Á hormónauppbótarmeðferð samsettri af estrógeni og gestageni er hlutfallsleg hættu á kransæðasjúkdómi nokkuð aukin. Þar sem grunnlína raunáhættu kransæðasjúkdóma tengist sterkt

aldri, eru viðbótar tilvik kransæðasjúkdóma vegna samsettrar meðferðar með estrógeni og gestageni mjög fá hjá heilbrigðum konum nærri tíðahvörfum, en fjölgar með hækkandi aldri.

Meðferð með estrógeni eingöngu

Upplýsingar úr slembuðum samanburðarannsóknum sýna ekki aukna hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem hafa gengist undir legnám, sem eingöngu eru meðhöndlaðar með estrógeni.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

- Samsett meðferð með estrógeni og gestageni og með estrógeni eingöngu tengist 1,5-faldri aukningu á tilvikum heilaslags vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða eftir því hversu langur tími er liðinn frá tíðahvörfum. Þó eykst almennt hættan á heilaslagi með aldrinum hjá konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð, þar sem grunnáhættan á heilaslagi er verulega háð aldri (sjá kafla 4.8).

Aðrir sjúkdómar

- Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því skal fylgjast náið með sjúklingum með hjartasjúkdóma eða skerta nýrnastarfsemi.
- Fylgjast skal náið með konum á uppbótarmeðferð með hormónum með þekktu blóðþríglyseríðahækkun, vegna þess að í tengslum við estrógenmeðferð hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum mikillar hækkunar þríglyseríðgilda í plasma, sem leitt getur til brisbólgu hjá konum með þennan sjúkdóm.
- Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að einkenni arfgengs eða áunnins ofnæmisbjúgs koma fram eða versna.
- Estrógen auka magn skjaldvakabindandi glóbúlíns (TBG), sem leiðir til hækkunar gilda skjaldkirtilhormóna í blóðrásinni, mælt sem próteinbundið jöð (PBI), T4 gildum (mælt á súlu eða með geislaónæmismælingu radio-immunoassay (RIA)) og T3 gildum (mælt með RIA). T3 resín upptaka minnkar, sem endurspeglast í hækkun á gildum TBG. Gildi óbundins T4 og óbundins T3 eru óbreytt. Þéttni annarra bindipróteina í sermi getur einnig aukist, t.d. barksterabindandi glóbúlíns (CBG) og kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG) sem leiðir til aukinnar blóðþéttni barkstera og kynhormóna í blóðrásinni. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna breytist þó ekki. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensín/renín hvarfefni, alpha-I-andtrýpsín, cerúlóplasmín).
- Hormónauppbótarmeðferð bætir ekki vitræna starfsemi. Í WHI rannsókninni komu fram ákveðnar vísbendingar um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda, samsetta hormónauppbótarmeðferð eða með estrógeni eingöngu eftir að þær hafa náð 65 ára aldri.

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Hækkun á gildi ALAT

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með ombitasvíri/paritaprevíri/ritonavíri, með eða án dasabuvírs, við sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru, voru ALT-hækkanir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk, marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínylestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALT hækkanir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevir/pibrentasvir, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda estradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínylestradíól, eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevir/pibrentasvir. Sjá kafla 4.5.

Femanest 2 mg inniheldur litarefnið para-appelsínugult (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot estrógena (og gestagena) geta aukist við samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að virkja ensím sem umbrjóta lyf, einkum cýtókróm P450 ensím. Dæmi um slík lyf eru flogaveikilyf (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og sum sýklalyf (t.d. rifampisín, rifabútín, nevirapín, efavírenz). Enda þótt vitað sé að ritonavír og nelfinavír séu hemlar ensíma sem umbrjóta lyf, hafa þessi lyf virkjandi áhrif, þegar þau eru gefin samhliða sterahormónum. Jurtalyf (hefðbundin) sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta einnig virkjað umbrot estrógena (og gestagena). Klínísk þýðing aukinna umbrota estrógena (og gestagena) er minni verkun og hugsanlega breytt blæðingamynstur. Samhliða notkun lyfja sem virkja lifrarením, t.d. barbitúröt, rifampisín eða flogaveikilyfja, getur valdið bletta- eða milliblæðingu.

Áhrif hormónauppbótarmeðferðar með estrógenum á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen draga marktækt úr plasmáþétti lamotrigíns við samhliða notkun, vegna örvarar á glúkúróníðtengingu lamotrigíns. Þetta getur dregið úr stjórn á flogaköstum. Þó hugsanlegar milliverkanir milli hormónauppbótarmeðferðar og lamotrigíns hafi ekki verið rannsakaðar er búist við því að svipuð milliverkun sé fyrir hendi, sem gæti leitt til minni stjórnar á flogaköstum hjá konum sem nota þessi lyf samhliða.

Lyfhrifamiliverkanir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs við lifrabólgu C, voru ALT hækkarnir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, voru með svipaða tíðni ALT hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritonavír með eða án dasabuvírs og einnig lyfjameðferð með glecaprevír/pibrentasvír (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Femanest er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Femanest stendur, skal tafarlaust hætta meðferðinni. Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna, sem hingað til hafa verið gerðar og skipta máli varðandi útsetningu fósturs fyrir slysi, benda ekki til vanskapandi áhrifa eða eiturverkana á fóstur.

Brjóstgjöf

Femanest er ekki ætlað konum með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engin áhrif hafa komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Alvarlegra aukaverkana hormónauppbótarmeðferðar er einnig getið í kafla 4.4; Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

Skammtaháðar aukaverkanir estrógena koma fram hjá 15-20% sjúklinga í upphafi meðferðar en hverfa venjulega við áframhaldandi meðferð.

Eftirfarandi tafla inniheldur aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um vegna notenda hormónauppbótarmeðferð í samræmi við líffærakerfi (MedDRA SOCs).

Líffærakerfi	Algengar >1/100; <1/10	Sjaldgæfar >1/1.000; <1/100	Mjög sjaldgæfar >1/10.000; <1/1.000

Ónæmiskerfi		Ofnæmi	
Efnaskipti og næring	Þyngdaraukning eða þyngdartap		
Geðræn vandamál		Depurð	Kvíði, minnkuð kynhvöt eða aukin kynhvöt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Mígreni
Augu		Sjóntruflanir	Óþol fyrir augnlinsum
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Meltingarfæri	Magaverkur, ógleði	Meltingartruflanir	Uppbembutilfinning ásamt verkjum frá þind, vindgangur, uppköst
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Þrymlaroðapot, ofsakláði	Ofloðna, þrymlabólur
Stoðkerfi og stoðvefur			Sinadráttur
Æxlunarfæri og brjóst	Óvæntar blæðingar, þar með taldar blettablæðingar	Verkir í brjóstum, eymsli í brjóstum	Tíðaverkir, útferð, fyrirtíðalíkt heilkenni, brjóstastækkun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Vökvasöfnun	Þreyta

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við estradíólmeðferð (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Brjóstakrabbamein^a

Estrógen háð æxli góðkynja og illkynja, t.d. legslímukrabbamein^b, krabbamein í eggjastokkum^c.
Stækkun á sléttvöðvaæxli.

Taugakerfi

Möguleg vitglöp hjá 65 ára og eldri (sjá kafla 4.4), rykkjabrettur (chorea), versnun flogaveiki.

Æðar

Slag^f

Segarek í slagæðum, þ.e. hjartaöng^e og hjartadrep. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.3. og 4.4.

Bláæðasegarek^d, þ.e. í djúplægum bláæðum í fótleggjum eða grindarholi og lungnasegarek. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4.

Meltingarfæri

Brisbólga (hjá konum með blóðtríglýseríðhækkun)

Bakflæðissjúkdómur í meltingarvegi

Lifur og gall

Óeðlileg lifrarstarfsemi, stundum með gulu

Húð og undirhúð

Ofnæmisbjúgur,

Regnbogaróðasótt,

Æðapurpuri,

Húðsverting (melasma)

Nýru og þvagfæri

Þvagleki

Æxlunarfæri og brjóst

Trefjablöðrukvilli í brjósti (Fibrocystic breast disease)

a Hætta á brjóstakrabbameini

Greint hefur verið frá allt að tvöfalt meiri hættu á að brjóstakrabbamein hjá konum sem hafa verið á samsettri meðferð með estrógeni og gestageni, sem staðið hefur lengur en 5 ár.

- Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).
- Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskygnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan:

Stærsta safngreiningin á framskygnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum (50-54 ára) sem <u>aldrei</u> hafa notað kvenhormónauppbót *	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	13,3	1,6	8,0
*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m ² Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.			

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormónauppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum (50-59 ára) sem <u>aldrei</u> hafa notað kvenhormónauppbót *	Áhættuhlutfall	Viðbótartilfelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	26,6	1,8	20,8
*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m ² Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótartilfella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.			

Women's Health Initiative-rannsóknir (WHI) – Viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldur (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum*	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum sem voru á hormónauppbótarmeðferð (95% CI)
Einungis samtengd estrógen#			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* ²
Samtengd estrógen + medroxýprógesterónacetat‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Athugið að tölurnar eiga við um 5 ára þátttöku í WHI-rannsókninni en sumar konur, bæði í lyfleysu- og meðferðarhópnum, hafa hugsanlega verið á hormónauppbótarmeðferð áður.
#Þátttakendur í estrógenmeðferðarhópi WHI-rannsóknarinnar og lyfleysuhópi til samanburðar voru einungis konur sem gengist höfðu undir legnám.
‡Þegar greiningin takmarkaðist við konur sem höfðu ekki verið á hormónauppbótarmeðferð fyrir rannsóknina var ekki um augljósa aukna áhættu að ræða á fyrstu 5 árum meðferðarinnar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem ekki voru á hormónauppbótarmeðferð.
CI = öryggisbil

^{*2}WHI-rannsóknin hjá konum án legs, sem ekki sýndi aukna áhættu fyrir brjóstakrabbameini.

Fjöldi viðbótartilvika brjóstakrabbameins hjá konum á hormónauppbótarmeðferð er um það bil sá sami, óháð aldri, í upphafi hormónauppbótarmeðferðar (á aldrinum 45-65 ára) (sjá kafla 4.4).

b Hættan á legslímukrabbameini

Konur eftir tíðahvörf sem eru með leg

Áhættan fyrir legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem eru ekki á hormónauppbótarmeðferð.

Ekki er mælt með hormónauppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem það eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4). Í faraldsfræðilegum rannsóknum er aukning áhættu fyrir legslímukrabbameini mismikil eftir meðferðarlengd og estrógenskammti, frá 5 til 55 viðbótartilvikum hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára.

Viðbót gestagens við estrógenmeðferð í að minnsta kosti 12 daga í meðferðarhring getur komið í veg fyrir þessa aukna áhættu. Í rannsókninni „Million Woman Study“ (MWS) jók 5 ára samsett hormónauppbótarmeðferð (kaflaskipt eða samfelld) ekki hættu á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta (RR) var 1,0 (0,8-1,2)).

c Krabbamein í eggjastokkum

Meðferð með estrógeni eingöngu eða samsett hormónauppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið uppbótarmeðferð með hormónum í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

d Hætta á bláæðasegareki

Hormónauppbótarmeðferð er tengd 1,3-3-falt meiri hættu á segareki í bláæðum, þ.e.a.s. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíkum tilvikum á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar en síðar (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður WHI-rannsóknarinnar eru sýndar hér fyrir neðan:

WHI rannsóknir – Vibótaráhætta á bláæðasegreki á 5 ára notkunartímabili

Aldur (ár)	Tíðni yfir 5 ára tímabil hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik hjá hverjum 1.000 á hormónauppbótarmeðferð
Eingöngu estrógen (til inntöku) ^{3*}			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Samsett meðferð með estrógeni og gestageni (til inntöku)			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

CI = öryggisbil

^{3*}Rannsóknin hjá konum án legs

e Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hætta á kransæðasjúkdómum er lítillega aukin hjá konum eldri en 60 ára, sem eru á hormónauppbótarmeðferð með estrógeni og gestageni (sjá kafla 4.4).

f Hætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar

- Meðferð með estrógeni eingöngu og samsett meðferð með estrógeni og gestageni tengist allt að 1,5-falt aukinni hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hætta á heilaslagi vegna blæðingar eykst ekki við uppbótarmeðferð með hormónum.
- Þessi hlutfallslega aukning áhættu er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem grunnáhætta er mjög háð aldri, eykst heildaráhætta á heilaslagi með hækkandi aldri hjá konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.4).

WHI-rannsóknirnar í heild – Viðbótaráhætta fyrir heilaslagi^{4*} á 5 ára meðferðartímabili

Aldur (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik hjá hverjum 1.000 konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð yfir 5 ára tímabil
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (-1 – 5)

^{4*}Ekki var gerður greinarmunur á heilaslagi vegna blóðþurrðar og heilaslagi vegna blæðingar.

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við meðferð með estrógeni/gestageni:

- Gallblöðrusjúkdómur

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Eiturverkanir: Reynsla af ofskömmtnun er takmörkuð, en eiturverkanir eru sennilega litlar. 160 mg skammtur af estradíóli hjá fullorðnum olli höfuðverk og hafði tímabundin áhrif á heilalínurit. Rannsóknir á eiturverkunum benda ekki til hættu á bráðum aukaverkunum eftir endurtekna inntöku lækningalegra skammta.

Einkenni: Ögleði, uppköst, þreyta, sundl og blæðingar frá kynfærum getur komið fram hjá hluta kvenna.

Meðferð: Venjulega þarf aðeins eftirlit með sjúklingi. Meðhöndlun við einkennum eftir þörfum. Þetta gildir einnig um ofskömmtnun hjá börnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Östrógen

ATC flokkur: G 03 CA 03

Femanest inniheldur hormónið 17β-estradíól á örkristölluðu formi, sem eykur frásög eftir inntöku. Dregur venjulega úr einkennum í fyrsta meðferðarhring.

Estradíól: Virka efnið, samtengt 17β-estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega sambærilegt estradíóli sem myndast í líkama manna. Það bætir upp minnkaða estrógenmyndun hjá konum eftir tíðahvörf og línar einkenni tíðahvarfa eins og leggangabólgu vegna vefjarýrnunar, hitakóf og nætursvita. Estrógen koma í veg fyrir beintap eftir tíðahvörf eða eftir eggjastokkanám (Ath. á aðeins við um Femanest 2 mg).

Estrógenskortur eftir tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkun í beinþéttni. Því þarf meðferð sem ætlað er að koma í veg fyrir beinþynningu að byrja sem fyrst eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar. Áhrif estrógens á steinefnainnihald beina er háð skammti. Áhrifin haldast svo lengi sem meðferð varir.

Niðurstöður WHI-rannsóknarinnar og safngreining annarra rannsókna sýna að hormónauppbótar-meðferð, með estrógeni einu sér eða samsett meðferð með estrógeni og gestageni, hjá að öðru leyti heilsuhraustum konum, dregur úr hættu á mjaðma- og hryggjarliðabrotum hjá konum með litla beinþéttni og/eða staðfesta beinþynningu. Sannanir fyrir því eru þó takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Hámarksþéttni Femanest 2 mg í plasma er um 45 pg/ml og næst eftir 3-6 klst. Helmingunartími brothvarfs estradíóls er um 24 klst. Estradíól umbrotnar í lifur í estrón og estríól. Útskilnaður er aðallega um nýru, sem glúkúróníð og sulföt. Lyfjahvörf hjá konum eldri en 65 ára hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klínísk reynsla af notkun Femanest er mikil. Allar viðeigandi upplýsingar fyrir þann sem ávísar lyfinu er að finna annars staðar í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

1 mg

Mjólkursykurseinhýdrat (laktósi) 62,77 mg, maíssterkja, povidon, talkúm, magnesíumsterat, hýprómellósa, makrógól, títantvíoxíð (E 171).

2 mg

Mjólkursykurseinhýdrat (laktósi) 61,73 mg, maíssterkja, povidon, talkúm, magnesíumsterat, hýprómellósa, makrógól, títantvíoxíð (E 171), para-appelsínugulur (E 110).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pynnupakkning (ál/PVC).

3 x 28 stk. dagatalsþynnupakkning.

Pakkning lyfsins er merkt með vikudögum, þannig að hægt er að fylgjast með inntöku taflanna frá degi til dags.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo, 7

Polígono Industrial Miralcampo,

19200, Azuqueca De Henares Guadalajara

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

1 mg: 950071 (IS).

2 mg: 950072 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. desember 1996.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. desember 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. mars 2025.