

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фемостон 2 mg/10 mg филмирани таблетки
Femoston 2 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

14 керемиденочервени таблетки, всяка съдържаща 2 mg 17 β -естрадиол хемихидрат (17 β -estradiol hemihydrate) за първите 14 дни от цикъла.

14 жълти таблетки, всяка съдържаща 2 mg 17 β -естрадиол хемихидрат (17 β -estradiol hemihydrate) и 10 mg дидрогестерон (dydrogesterone) за следващите 14 дни от 28 дневния цикъл.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Керемиденочервени 2 mg филмирани таблетки – кръгли, двойноизпъкнали, с щампа „379” от едната страна.

Жълти 2 mg/10 mg филмирани таблетки – кръгли, двойноизпъкнали, с щампа „379” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенов дефицит при постменопаузални жени най-малко 6 месеца от последния менструален цикъл.

Профилактика на остеопорозата при постменопаузални жени с висок риск за бъдещи фрактури, които са с непоносимост към или са с противопоказания за приложението на други лекарствени продукти, одобрени за профилактика на остеопорозата.

Опитът в лечението на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба.

За продължителна секвенциална терапия.

Естроген се приема през цялото време. Прогестаген се добавя през последните 14 дни от всеки 28-дневен цикъл, в секвенциален режим.

Лечението започва с една керемиденочервена таблетка дневно за първите 14 дни, последвано от една жълта таблетка дневно за следващите 14 дни, както е указано на 28-дневната календарна опаковка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9702102
Разрешение №	6552 / 29-05-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Фемостон трябва да се приема непрекъснато без прекъсване между опаковките.

За начало или продължение на лечението на постменопаузални симптоми, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-кратък период (вж. точка 4.4).

Най-общо секвенциалната комбинирана терапия трябва да започне с Фемостон 1/10.

В зависимост от клиничния отговор, дозата може да бъде адаптирана в последствие.

Пациентите, променящи терапията от друга продължителна секвенциална терапия или циклични лекарствени продукти, трябва да завършат 28-дневния цикъл и тогава да преминат към Фемостон. Пациентите на продължителна терапия с комбинирани лекарствени продукти могат да започнат лечението с Фемостон по всяко време.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме колкото може по-скоро. Ако са минали повече от 12 часа, лечението трябва да продължи със следващата таблетка без да се приема забравената таблетка. Вероятността да се появи внезапно кървене или зацапване може да се повиши.

Фемостон може да се приема независимо от прием на храна.

Педиатрична популация

Няма приложими показания за употреба на Фемостон в педиатричната популация.

4.3 Противопоказания

- Диагностициран в миналото или подозиран карцином на млечната жлеза.
- Диагностициран или подозиран естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален карцином).
- Известни или подозирани прогестаген-зависими неопазми (напр. менингиома).
- Недиagnostицирано генитално кървене.
- Нелекувана ендометриална хиперплазия.
- Прекаран или наличен венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).
- Известно тромбофилно нарушение (напр. протеин С, протеин S или антитромбинов дефицит, вж. точка 4.4).
- Активен или наскоро прекаран артериален тромбоемболизъм (напр. ангина, миокарден инфаркт).
- Остро чернодробно заболяване или минало чернодробно заболяване, след което функционалните чернодробни показатели не са се върнали в нормални граници.
- Порфирия.
- Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За терапия на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да се започне само в случай, че симптомите нарушават качеството на живот. Във всички случаи е необходимо да се извърши внимателна преценка на рисковете и ползите поне веднъж годишно и ХЗТ трябва да бъде продължена само до тогава докато ползата превъзхожда риска.

Доказателствата по отношение на риска, свързан с ХЗТ при лечението на преждевременна менопауза са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютния риск при по-млади жени, балансът полза/риск при тези жени е по-благоприятен, отколкото при по-възрастни жени.



Медицински преглед/проследяване

Преди започване или подновяване на ХЗТ трябва да бъде снета пълна индивидуална и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включително на тазовите органи и млечните жлези) трябва да бъде извършен с оглед на снетата анамнеза, както и на противопоказанията и специалните предупреждения за употреба на лекарството. По време на лечението е препоръчително да бъдат провеждани периодични контролни прегледи, като честотата и характерът им се определят в зависимост от индивидуалните особености на пациента. Жените трябва да бъдат съветвани какви промени в гърдите трябва да съобщават на лекуващия си лекар и медицинска сестра (вж. точка „Рак на млечната жлеза” по-долу). Трябва да бъдат провеждани изследвания, включително подходяща образна диагностика, напр. мамография, според съвременните приети практики за скрининг, адаптирани в зависимост от клиничните нужди на пациента.

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациентката трябва да бъде стриктно наблюдавана, ако някое от следните състояния са налични, или са били налични, и/или са били влошени по време на бременност или предшестваща хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се проявят отново или да се влошат по време на лечението с Фемостон:

- лейомиома (маточни фиброми) или ендометриоза
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост първа степен при рак на гърдата
- хипертония
- чернодробни нарушения (напр. чернодробен аденом)
- захарен диабет с или без съдово засягане
- холелитиаза
- мигрена или (тежко) главоболие
- системен лупус еритематозус
- анамнеза за ендометриална хиперплазия (вж. долу)
- епилепсия
- астма
- отосклероза.

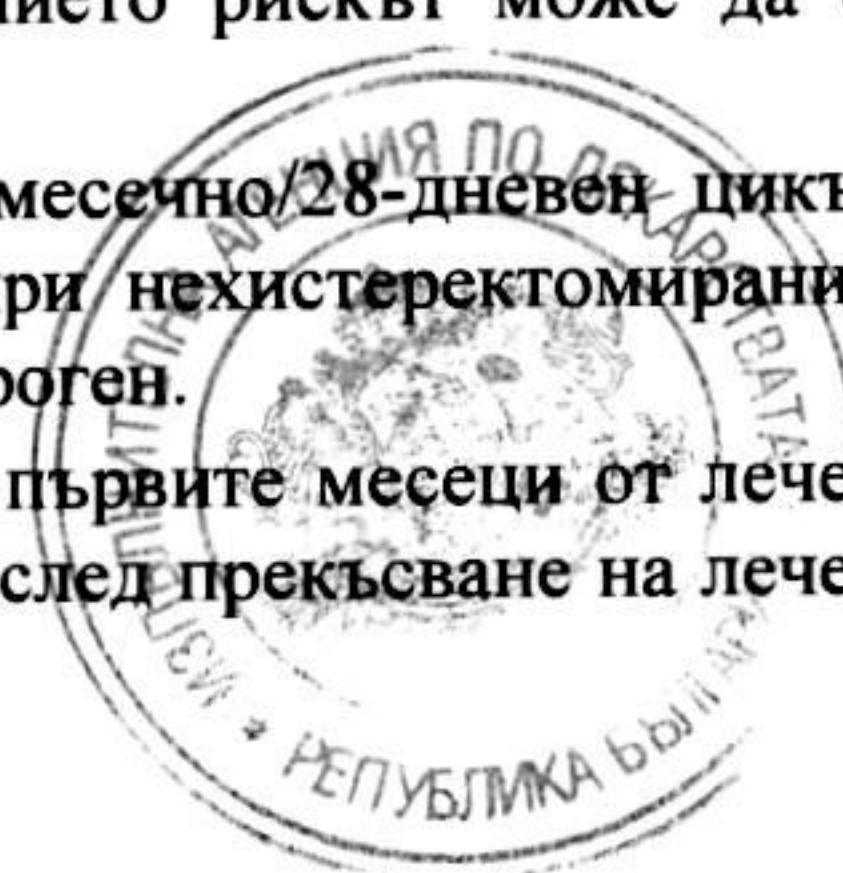
Причини за незабавно спиране на терапията:

Лечението трябва да бъде прекратено в случай, че се установят контраиндикации, както и при следните състояния:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- новопоявило се главоболие от мигренозен тип;
- бременност.

Ендометриална хиперплазия и карцином

- при жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и карцином е повишен, когато естрогените се прилагат самостоятелно за продължително време. Докладваното повишаване на риска от ендометриален рак сред пациенти, приемащи само естрогени варира от 2 до 12 пъти, сравнено с неприемащи и зависи от продължителността на лечението и дозата на естрогена (вж. точка 4.8). След спиране на лечението рискът може да остане повишен за поне 10 години.
- Добавянето на прогестаген циклично за най-малко 12 дни месечно/28-дневен цикъл или продължителна комбинирана естроген-прогестаген терапия при нехистеректомирани жени може да превентира повишения риск, свързан с ХЗТ само с естроген.
- Внезапно кървене и зацапване може да се появи по време на първите месеци от лечението. Ако то се появи известно време след терапията или продължи след прекъсване на лечението,



трябва да се изследва причината, което може да включва ендометриална биопсия за изключване на злокачествено заболяване на ендометриума.

Рак на млечната жлеза

Доказателствата като цяло показват повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинация естроген-прогестаген и при ХЗТ само с естроген, който е зависим от продължителността на приема на ХЗТ.

Комбинирана терапия с естроген-прогестаген

Рандомизираното плацебо-контролирано проучване, Инициатива за женско здраве („The Women’s Health Initiative study“, WHI) и мета-анализ на перспективни епидемиологични проучвания са последователни в установяването на повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява след около 3 (1-4) години (вж. точка 4.8).

Монотерапия с естроген

Проучването WHI не установява повишаване на риска от рак на гърдата при хистеректомирани жени, приемащи ХЗТ само с естроген. Обсервационни проучвания са съобщавали основно малко повишение на риска от диагностициране на рак на гърдата, който е по-малък от този, открит при жени, приемали комбинация естроген-прогестаген (вж. точка 4.8).

Резултатите от голям мета-анализ показват, че след прекъсване на лечението свръх рискът ще намалее с времето и времето, необходимо за връщане към изходно ниво, зависи от продължителността на предишната употреба на ХЗТ. Когато ХЗТ се приема повече от 5 години, рискът може да продължи 10 години и повече.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, повишава плътността на мамографските образи, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

Рак на яйчниците

Ракът на яйчниците се наблюдава много по-рядко от рака на гърдата. Епидемиологичните данни от голям мета-анализ предполагат леко повишен риск при жени, приемащи ХЗТ само с естроген или комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява във времето след спиране на приема.

Някои други проучвания, включително изпитването WHI, предполагат, че употребата на комбинирана ХЗТ може да е свързана с подобен или малко по-малък риск (вж. точка 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

- ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е вероятно през първата година на ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).
- Пациенти с известни тромбофилични състояния са с по-висок риск за развитие на ВТЕ и ХЗТ може да повиши този риск. По тази причина прилагането на ХЗТ при такива пациенти е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват: прилагане на естроген, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/периода след раждането, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Няма единно мнение за възможната роля на варикозните вени при ВТЕ.
- Както при всички пост-оперативни пациенти, е необходимо да се имат предвид профилактични мерки за предотвратяване на следоперативния венозен тромбоемболизъм. Ако се очаква продължително обездвижване след определени операции, се препоръчва временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици по-рано. Възобновяването на терапията не бива да става преди жената да е напълно раздвижена.



- При жени без анамнеза за ВТЕ, но при роднина от първа степен с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се предложи извършването на скрининг след внимателна информиране относно ограниченията му (само част от нарушенията на тромбофилията се идентифицират при скрининг).
- Ако тромбофиличен дефект се идентифицира, който се проявява с тромбоза в членове на семейството или дефектът е тежък (напр. антитромбин, протеин S или протеин C дефицит или комбинация от дефекти), ХЗТ е противопоказана.
- При жени на хронично антокоагулантно лечение, трябва внимателно да се прецени ползата/риска от приложението на ХЗТ.
- Ако след началото на лечението се развие ВТЕ, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекуващия си лекар незабавно, когато имат съмнение за евентуално развиващ се тромбоемболизъм (напр. болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, задух).

Исхемична болест на сърцето

Няма данни от рандомизирани контролирани изпитвания за протекция от миокарден инфаркт при жени с или без съществуваща исхемична болест на сърцето, които получават комбинирана естроген-прогестаген или само естрогенна ХЗТ.

Комбинирана естроген-прогестаген терапия

По време на комбинирана естроген-прогестаген терапия относителният риск от исхемична болест на сърцето е леко увеличен. Тъй като изходният абсолютен риск от исхемична болест на сърцето силно зависи от възрастта, броят на допълнителните случаи на исхемична болест на сърцето, които се дължат на употреба на естроген-прогестаген е много нисък при здрави жени, приближаващи менопаузата, но се увеличава с напредване на възрастта.

Монотерапия с естроген

Рандомизирани клинични данни не установяват повишен риск от исхемична болест на сърцето при хистеректомирани жени, приемащи естроген като монотерапия.

Исхемичен инсулт

Комбинирана естроген-прогестаген или ХЗТ само с естроген се свързват с 1,5 пъти увеличение на риска от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето след менопаузата. Но тъй като изходният риск от инсулт е силно зависим от възрастта, общият риск от мозъчен инсулт при жени, които използват ХЗТ ще се увеличава с възрастта (вж. точка 4.8).

Други състояния

- Естрогените могат да предизвикат задържане на течности, поради което пациентите с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на естроген заместителна или хормонозаместителна терапия, тъй като при такива пациенти при приложение на естрогени са докладвани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.
- Екзогенните естрогени могат да предизвикат или влошат симптоми на наследствен и придобит ангиоедем.
- Естрогените повишават нивото на тироид-свързващия глобулин (ТСГ), което води до високи нива на общия циркулиращ тироиден хормон, установено чрез измерване на протеин-свързания йод (ПСЙ), на T_4 (измерени чрез колонен или радио-имунологичен анализ) или на T_3 (чрез радио-имунологичен анализ). Захващането на T_3 е намалено, като следствие на повишения ТСГ. Концентрациите на свободните T_3 и T_4 са непроменени. Други свързващи протеини могат да бъдат повишени в серума, т.е. кортикоид-свързващия глобулин (КСГ), свързващия глобулин за половите хормони (СППХ), което води до повишена циркулация на кортикостероиди и полови хормони, съответно. Свободните или биологично активните



концентрации на хормоните са непроменени. Възможно е повишаването и на други плазмени протеини (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

- ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Има известни доказателства за повишаване на риска от евентуално развитие на деменция при жени, които започват продължително лечение с комбинирана ХЗТ или ХЗТ само с естроген след 65 годишна възраст.
- Пациентки с редки наследствени форми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Повишени нива на АЛАТ

По време на клинични изпитвания при пациенти с комбинирана схема за лечение на вирусен хепатит С с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Освен това, и при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир, са наблюдавани повишени нива на АЛАТ при жени, които употребяват лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не приемат никакви естрогени; въпреки това, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и на схема с глекапревир/пибрентасвир. Вижте точка 4.5.

Комбинираното естроген-прогестаген лечение не е контрацептив.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Ефикасността на естрогени и прогестагени може да бъде нарушена:

- Метаболизмът на естрогени и прогестагени може да се повиши от едновременен прием със субстанции, известни като индуктори на лекарства-метаболизиращи ензими, особено Р450-ензимите 2В6, 3А4, 3А5, 3А7, като например антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и анти-инфекциозни лекарства (напр. рифампицин, рифабутин, невипарин, ефавиренц).
- Ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като мощни инхибитори на СYP450 3А4, А5, А7, проявяват качества на индуктори, когато се приемат заедно със стероидни хормони.
- Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогени и прогестогени чрез СYP450 3А4 път.
- Клинично, повишеният метаболизъм на естрогени и прогестагени може да доведе до намален ефект и да промени профила на кървене на матката.

Ефект на ХЗТ с естрогени върху други лекарствени продукти

Установено е, че хормоналните контрацептиви, съдържащи естрогени, значително намаляват плазмените концентрации на ламотригин, когато се прилагат едновременно, поради индукция на глюкуронирането на ламотригина. Това може да намали контрола на пристъпите. Въпреки че потенциалното взаимодействие между хормонозаместителната терапия и ламотригин не е проучвано, се очаква да съществува подобно взаимодействие, което може да доведе до намаляване на контрола на пристъпите при жени, приемащи двата лекарствени продукта едновременно.

Естрогени могат да повлияят метаболизма на други лекарства



Естрогените *per se* могат да потиснат CYP450 лекарства-метаболизиращите ензими чрез конкурентна инхибиция. Това трябва да се има предвид особено за субстрати с тесен терапевтичен индекс, като:

- такролимус и циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3)
- фентанил (CYP450 3A4)
- теофилин (CYP450 1A2).

Клинично това може да доведе до повишение на плазмените нива на засегнатите субстанции до токсични концентрации. По тази причина мониториране на лекарствените нива за продължителен период от време може да бъде показано, както и намаляване на дозата на такролимус, фентанил, циклоспорин А и теофилин може да бъде необходимо.

Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични изпитвания с комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със и без дазабувир за лечение на вирусен хепатит С, повишени нива на АЛАТ повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГН) се наблюдават значително по-често при жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като напр. КХК. При жени, използващи лекарствени продукти, съдържащи естрогени, различни от етинилестрадиол, като естрадиол, степента на повишени нива на АЛАТ е сходна с тази при жени, които не използват никакви естрогени; все пак, поради ограничения брой жени, приемащи тези различни естрогени, е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на комбинирана терапевтична схема с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, със или без дазабувир, както и на схема с глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фемостон не е показан при бременност. Ако възникне бременност по време на терапията с Фемостон, лечението трябва незабавно да бъде прекратено.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания към днешна дата, които се отнасят до неволна експозиция на плода на комбинации естроген-прогестаген, показват липса на тератогенен или фетотоксичен ефект. Няма достатъчно данни за употреба на естрадиол/дидрогестерон при бременни жени.

Кърмене

Фемостон не е показан по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фемостон не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с естрадиол/дидрогестерон в клинични изпитвания са главоболие, коремна болка, болка/чувствителност на гърдите и болка в гърба.

Следващите нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани с честота, посочена по-долу по време на клинични изпитвания (n=4 929):

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Инфекции и		Вагинална кандидоза		



инфекции				
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Нарастване на размерите на лейомиома	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Психични нарушения		Депресия, нервност	Повлияване на либидото	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена, замайване		
Сърдечни нарушения				Миокарден инфаркт
Съдови нарушения			Венозен тромбоемболизъм*	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Гадене, повръщане, флатуленция		
Хепатобилиарни нарушения			Абнормна чернодробна функция, понякога с жълтеница, астения или неразположение и коремна болка, нарушения на жлъчния мехур	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алергични кожни реакции (напр. обриви, уртикария, сърбеж)		Ангиоедем, съдова пурпура
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка/чувствителност на гърдите	Менструални нарушения (вкл. зацапващо кървене след менопауза, метрорагия, менорагия, олиго-/аменорея, нередовна менструация, дисменорея), тазова болка, цервикално течение	Уголемяване на гърдите, пременструален синдром	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астенични състояния (астения, умора, неразположение), периферен едем		
Изследвания		Увеличение на телесното тегло	Намаление на телесното тегло	



* за повече информация вижте по-долу

Риск от рак на млечната жлеза

- Повишен до 2 пъти риск от диагностициране на рак на гърдата е докладван при жени, приемащи комбинирана естроген-прогестаген терапия за повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени на монотерапия с естрогени е по-нисък от този, наблюдаван при жени на комбинации естроген-прогестаген.
- Нивото на риска зависи от продължителността на употреба (вж. точка 4.4).
- Представени са абсолютни оценки на риска, въз основа на резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (WHI-study) и най-големият мета-анализ на перспективните епидемиологични проучвания.

Най-големият мета-анализ на перспективните епидемиологични проучвания – Очакван допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Честота на 1 000 никога не приемали ХЗТ жени за над 5-годишен период (50-54 години) ¹	Отношение на риска	Допълнителни случаи на 1 000 приемащи ХЗТ жени след 5 години
ХЗТ само с естроген			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинация естроген-прогестаген			
50	13,3	1,6	8,0

¹Взето от изходната честота в Англия през 2015 година при жени с ИТМ 27 (kg/m²)
Забележка: Тъй като основната честота на рака на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.

Очакван допълнителен риск от рак на гърдата след 10-годишна употреба при жени с ИТМ 27 (kg/m²)

Възраст в началото на ХЗТ (години)	Честота на 1 000 никога не приемали ХЗТ жени за над 10-годишен период (50-59 години) ²	Отношение на риска	Допълнителни случаи на 1 000 приемащи ХЗТ жени след 10 години
ХЗТ само с естроген			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинация естроген-прогестаген			
50	26,6	1,8	20,8

²Взето от изходната честота в Англия през 2015 година при жени с ИТМ 27 (kg/m²)
Забележка: Тъй като основната честота на рака на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също ще се променя пропорционално.

Проучвания Инициатива за женско здраве (Women’s Health Initiative, WHI), САЩ – допълнителен риск от рак на гърдата след 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в плацебо рамото за над 5 години	Отношение на риска & 95%CI	Допълнителни случаи на 1 000 приемащи ХЗТ жени за над 5 години (95%CI)



		СЕЕ естроген монотерапия	
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0) ³
		СЕЕ+МРА естроген & прогестаген[‡]	
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

³WHI проучване при жени без матка, които не показват повишен риск от рак на гърдата
[‡] При анализ, ограничен до жени, които не са взимали ХЗТ преди проучването, не е имало увеличение на видимия риск през първите пет години на лечение: след 5 години рискът е по-висок отколкото при неприемали ХЗТ.

Риск от ендометриален карцином

Постменопаузални жени със запазена матка

Рискът от ендометриален рак е около 5 на 1 000 жени със запазена матка и неприемащи ХЗТ.

При жени с матка, употребата на ХЗТ само с естроген не се препоръчва, тъй като тя повишава риска от ендометриален рак (вж. точка 4.4).

В зависимост от продължителността на приема на естроген монотерапия и дозата му, повишението на риска от ендометриален карцином при епидемиологични проучвания варира от 5 до 55 допълнителни диагностицирани случаи на всеки 1 000 жени на възраст между 50 и 65 години.

Добавянето на прогестаген към естроген-монотерапия за най-малко 12 дни на цикъл може да предотврати този повишен риск. В проучването *Million Women Study* употребата на комбинирана (секвенциална или непрекъсната) ХЗТ за 5 години не е повишила риска от ендометриален карцином (RR от 1,0 (0,8-1,2)).

Рак на яйчника

Прилагането ХЗТ само с естрогени или комбинирана естраген-прогестаген ХЗТ е свързано с леко повишен риск да бъде диагностициран рак на яйчника (вж. точка 4.4).

Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания, показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които приемат ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 лекувани. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, би имало около 2 на 2 000 жени, диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1.3-3-пъти повишен относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година от приема на ХЗТ (вж. точка 4.4). Представени са резултатите от проучванията WHI:

WHI проучвания – допълнителен риск от ВТЕ при употреба над 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в плацебо рамото за над 5 години	Пропорция на риска и 95%CI	Допълнителни случаи на 1 000 пациенти, приемали ХЗТ
Перорален естроген монотерапия¹			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Перорална комбинация естроген-прогестаген			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)



Риск от исхемична болест на сърцето

Рискът от исхемична болест на сърцето е леко повишен при жени над 60 години, приемали комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

Употребата на естроген самостоятелно и естроген-прогестаген терапия се свързва с до 1,5 пъти повишен относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се повишава по време на приложението на ХЗТ.

Относителният риск не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но тъй като изходният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, които приемат ХЗТ ще се повишава с възрастта (вж. точка 4.4.).

Комбинираните WHI проучвания – допълнителен риск за исхемичен инсулт² при над 5-годишна употреба

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в плацебо рамото за над 5 години	Отношение на риска и 95%CI	Допълнителни случаи на 1000 пациенти, приемали ХЗТ над 5 години
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1-5)

Други нежелани реакции, докладвани във връзка с лечението с естроген-прогестаген (вкл. естрадиол/дидрогестерон)

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени

Естроген-зависими неоплазми, както доброкачествени, така и злокачествени, напр. ендометриален рак, рак на яйчниците. Увеличение на размерите на зависимите от прогестаген неоплазми, напр. менингиом.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Хемолитична анемия

Нарушения на имунната система

Системен лупус еритематозус.

Нарушения на метаболизма и храненето

Хипертриглицеридемия.

Нарушения на нервната система

Вероятна деменция, хорей, екзацербация на епилепсия

Нарушения на очите

Изостряне на корнеалния ъгъл, непоносимост към контактни лещи

Съдови нарушения

Артериален тромбоемболизъм

Стомашно-чревни нарушения

Панкреатит (при жени със съществуваща хипертриглицеридемия)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

⁴ Не е правена разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт



Еритема мултиформе, еритема нодозум, хлоазма или мелазма, които могат да персистират и след спиране на лечението

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Крампи на долни крайници

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Инконтиненция на урина

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Фиброкистозна болест на гърдата, ерозия на шийката на матката

Вродени, фамилни и генетични нарушения

Влошаване на порфирия

Изследвания

Общо повишение на нивата на тироидните хормони.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

И естрадиол, и дидрогестерон са субстанции с ниска токсичност. Симптоми като гадене, повръщане, чувствителност на гърдата, замайване, коремна болка, сънливост/умора и остатъчно кървене могат да възникнат в случай на предозиране. Малко вероятно е да се наложи специфично симптоматично лечение. Горепосочената информация се отнася и за предозиране при деца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Уро-генитална система и полови хормони, прогестагени и естрогени, секвенциални лекарства, АТС код: G03FB08.

Естрадиол

Активната вещество 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол.

Той замества загубата на естрогенна продукция в менопаузални жени и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предпазват от загуба на костно вещество след менопауза или овариектомия.

Дидрогестерон

Дидрогестерон е перорално активен прогестаген, имащ активност, сравнима с тази на парентерално приложен прогестерон.



Тъй като естрогените подпомагат растежа на ендометриума, липсата на противодействието на тях повишава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Добавянето на прогестаген в голяма степен намалява индуцирания от естроген риска от ендометриална хиперплазия при нехистеректомирани жени.

Данни от клинични изпитвания

- Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит и вида на кървенето
- Облекчаване на менопаузалните симптоми, постигнато първите няколко седмици от лечението

Редовно кървене при отнемане настъпва при 89% от жените и то е със средна продължителност от 5 дни. Кървенето при отнемане обикновено започва средно около 28-ия ден на цикъла. Междинно кървене и/или зацапване се появява при 22% от жените през първите три месеца на лечението и при 19% от жените по време на месеци 10-12 от лечението. Аменорея (без кървене или зацапване) се появява в 12% от циклите по време на първата година на лечението.

Профилактика на остеопорозата

Дефицитът на естроген по време на менопаузата е свързан с повишен костен метаболизъм и намаляване на костна маса. Ефектът на естрогените върху минералната плътност на костите е дозо-зависим. Изглежда протекцията е ефективна толкова дълго колкото продължава лечението. След прекратяване на ХЗТ, костната маса се губи в степен, подобна на тази при нелекувани жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализирани изпитвания показват, че текущата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген, приложена на предимно здрави жени, намалява риска от фрактури на шийката на бедрената кост, на прешлените и други остеопорозни фрактури. ХЗТ може също да профилактира фрактурите при жени с ниска костна плътност и/или с установена остеопороза, но доказателствата затова са ограничени.

След две години лечение с Фемостон 2/10, повишението на минералната костна плътност (МКП) на лумбалната зона на гръбначния стълб е $6,7\% \pm 3,9\%$ (средно \pm SD). За Фемостон 2/10 процентът жени, които запазват или увеличават МКП в лумбалната зона по време на лечение е 94,5%. Фемостон има ефект и върху МКП на бедрото.

Повишението след две години лечение с Фемостон 2/10 е било $2,6\% \pm 5,0\%$ (средно \pm SD) на шийката на бедрената кост, $4,6\% \pm 5,0\%$ (средно \pm SD) на трохантера и $4,1\% \pm 7,4\%$ (средно \pm SD) на триъгълника на Wards.

Процентът жени, които запазват или увеличават МКП в трите бедрени зони след лечение с Фемостон 2/10 е бил 71-88%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Естрадиол

Абсорбция

Абсорбцията на естрадиол зависи от големината на частиците, микронизираният естрадиол се резорбира лесно от стомашно-чревния тракт. Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на естрадиол (E2), естрон (E1) и естрон сулфат (E1S) за всяка доза микронизиран естрадиол. Данните са представени като средни стойности (SD).

Естрадиол 0,5 mg			
Параметри	E2	E1	Параметри E1S
C _{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml) 6,98 (3,32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-
C _{av} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-



AUC _{0-τ}	516 (383)	2 959 (2 135)	AUC _{0-τ}	82,0 (42,6)
--------------------	-----------	---------------	--------------------	-------------

Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на естрадиол (E2), естрон (E1) и естрон сулфат (E1S) за всяка доза микроенизиран естрадиол. Данните са представени като средни стойности (SD).

Естрадиол 1 mg				
Параметри	E2	E1	Параметри	E1S
C _{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C _{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C _{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C _{av} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C _{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	725 (270)	4 767 (1 857)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на естрадиол (E2), естрон (E1) и естрон сулфат (E1S) за всяка доза микроенизиран естрадиол. Данните са представени като средни стойности (SD).

Естрадиол 2 mg				
Параметри	E2	E1	Параметри	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 _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (ng/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	1 619 (733)	10 209 (4 561)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

Разпределение

Естрогените се намират или несвързани, или свързани. Около 98-99% от дозата естрадиол се свързва с плазмените протеини, от които около 30-52% с албумин и около 46-69% със свързващия половите хормони глобулин.

Биотрансформация

След перорален прием, естрадиол се метаболизира екстензивно. Главните неконюгирани и конюгирани метаболити са естрон и естрон сулфат. Тези метаболити могат да допринесат към естрогенната активност, директно или след превръщане в естрадиол. Естрон сулфат може да премине ентерохепатална циркулация.

Елиминиране

В урината главните метаболити са глюкоронидите на естрона и естрадиола. Полуживотът на елиминиране е между 10 и 16 часа.

Естрогените се секретират в кърмата на кърмачките.

Линейност/нелинейност

След ежедневен перорален прием на Фемостон, естрадиол достигаравновесни концентрации след около 5 дни.

Като цяло, равновесните концентрации се достигат за 8 до 11 дни след началото на приема.

Дидрогестерон

Абсорбция

След перорален прием, дидрогестерон се абсорбира бързо с T_{max} между 0,5 и 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на дидрогестерон (перорална доза от 20 mg спрямо 7,8 mg интравенозна инфузия) е 28 %.



Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на дидрогестерон (D) и дихидродидрогестерон (DHD). Данните са представени като средни стойности (SD).

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

Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на дидрогестерон (D) и дихидродидрогестерон (DHD). Данните са представени като средни стойности (SD).

Дидрогестерон 5 mg		
Параметри	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	1,55 (1,88)	98,37 (43,21)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	-	121,36 (63,63)

Следващата таблица представя средното равновесно състояние на фармакокинетичните параметри на дидрогестерон (D) и дихидродидрогестерон (DHD). Данните са представени като средни стойности (SD).

Дидрогестерон 10 mg		
Параметри	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C _{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

Разпределение

След интравенозно приложение на дидрогестерон равновесният обем на разпределение е около 1 400 l. Дидрогестерон и дихидродидрогестерон са свързани с плазмените протеини в повече от 90%.

Биотрансформация

След перорално приложение, дидрогестерон бързо се метаболизира до DHD. Нивата на основния активен метаболит 20 α-дихидродидрогестерон (DHD) достигат пикови концентрации около 1,5 часа след приема. Плазмените нива на DHD са значително по-високи в сравнение с лекарството-майка. Отношенията AUC и C_{max} на DHD към дидрогестерон са около 40 и 25, съответно. Средният краен полуживот на дидрогестерон и DHD варира между 5 до 7 и 14 до 17 часа, съответно. Общата черта на всички метаболити е задържането на 4,6 diene-3-one конфигурацията на лекарството-майка и липсата на 17α-хидроксилиране. Това обяснява липсата на естрогенен и андрогенен ефект на дидрогестерон.

Елиминиране

След перорална употреба на маркиран дидрогестерон, средно 63% от дозата се екскретира в урината. Общият плазмен клирънс е 6,4 l/min. Екскрецията завършва за 72 часа. DHD се намира в урината предимно като конюгат на глюкуроновата киселина.

Линейност/нелинейност



Фармакокинетиките при единична и многократна доза са линейни при перорален прием на доза в интервала от 2,5 до 10 mg. Сравнения на кинетиката на единична и многократна доза показват, че фармакокинетиката на дидрогестерон и DHD не се променя в резултат от повтарящ се прием. Равновесни концентрации се достигат след 3 дни лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не съществуват предклинични данни за безопасност от значение за предписващия по отношение на пациентската таргетна популация, които да са допълнителни към тези, които вече са включени в другите точки на кратката характеристика на продукта.

Оценка на риска за околната среда (ERA):

Този лекарствен продукт може да представлява риск за водната среда. Лекарствата, които вече не са необходими, не трябва да се изхвърлят в канализацията или в битовите отпадъци. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или да се върнат в аптеката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетките

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Таблетка	Цвят на таблетката	Помощни вещества
2 mg естрадиол	керемиденочервен	Титанов диоксид (E171), Червен железен оксид (E172), Черен железен оксид (E172), Жълт железен оксид (E172), Хипромелоза, Макрогол 400, Талк
2 mg естрадиол и 10 mg дидрогестерон	жълт	Титанов диоксид (E171), Жълт железен оксид (E172), Хипромелоза, Макрогол 400, Талк

6.2 Несъвместимости

Няма данни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са поставени в блистери, всеки от които съдържа 28 таблетки. Блистерите са направени от PVC/PVDC или PVC-филм и са покрити с алуминиево фолио.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за водната среда. Лекарствата, които вече не са необходими, не трябва да се изхвърлят в канализацията или в битовите отпадъци. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или да се върнат в аптеката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1, D01 YE64
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 9700102

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 април 1997
Дата на последно подновяване: 07 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

