LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **femoston 2/10 tbl flm 1x28 (blis.PVC/PVDC)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 12:29:31**
Interné číslo záznamu:	**1657**

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0341/97-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**20854**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**07/1997**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

femoston 2/10

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

femoston 2/10 obsahuje 2 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) v 1 tablete tehlovočervenej farby na prvých 14 dní cyklu. Na zvyšných 14 dní 28-dňového cyklu obsahuje 1 tableta žltej farby 2 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 10 mg dydrogesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Estradiol 2 mg tableta:

Tehlovočervená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

Estradiol/dydrogesterón 2 mg/10 mg tableta:

Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontinuálna sekvenčná liečba

Hormonálna substitučná terapia na liečbu syndrómov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien minimálne 6 mesiacov od poslednej menštruácie.

Prevencia osteoporózy u postmenoupauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku zlomenín, ktoré netolerujú alebo sú u nich kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Staršia populácia

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Kontinuálna sekvenčná liečba: estrogén sa podáva kontinuálne. Progestogén sa pridáva do liečby posledných 14 dní každého 28-dňového cyklu.

Počas prvých 14 dní 28-dňového cyklu sa užíva jedna tehlovočervená tableta s obsahom 2 mg estradiolu denne, v ďalších 14 dňoch sa užíva jedna žltá tableta s 2 mg estradiolu a 10 mg dydrogesterónu denne.

Po 28-dňovom cykle sa začína nový 28-dňový cyklus. To znamená, že liečebné cykly na seba nadväzujú bez prerušenia.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych symptómov sa musí používať najnižšia účinná dávka, trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri časť 4.4).

Sekvenčná kombinovaná liečba sa má začať femostonom 1/10. V závislosti od klinickej odpovede môže byť potom dávka upravená podľa individuálnych potrieb pacientky.

Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne sekvenčné alebo cyklické preparáty by mali ukončiť 28-dňový cyklus a až potom začať užívať femoston. Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne kombinované preparáty môžu začať užívať femoston kedykoľvek.

Ak pacientka zabudla užiť liek, má ho užiť čo najskôr ako je to možné. Ak však už ubehlo viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku treba vynechať a pokračovať v liečbe nasledujúcou dávkou. Pri vynechaní dávky sa môže zvýšiť pravdepodobnosť krvácania alebo špinenia.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie femostonu 2/10 v pediatrickej populácii v indikáciách hormonálna substitučná liečba a prevencia osteoporózy.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie a užíva sa bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

- Potvrdený alebo suspektný karcinóm prsníka.
- Potvrdené alebo suspektné estrogéndependentné malígne tumory (napr. karcinóm endometria).
- Potvrdené alebo suspektné gestagén závislé neoplazmy (napr. meningióm).
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Predchádzajúci alebo aktívny venózny tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Známa trombofilická porucha (napr. deficit proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu; pozri časť 4.4).
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pektoris, infarkt myokardu).
- Akútne ochorenie pečene alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a výsledky hepatálnych testov sa nevrátili na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hormonálna substitučná liečba (HSL) musí byť začatá len kvôli liečbe postmenopauzálnych symptómov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť najmenej raz ročne urobené dôkladné zhodnotenie rizika a prínosu a HSL má pokračovať len za predpokladu, že prínos prevažuje riziko.

Dôkazy týkajúce sa rizík spojených s HSL v liečbe predčasnej menopauzy sú limitované. Kvôli nízkej hladine absolútneho rizika u mladších žien však môže byť pomer benefitov a rizík pre tieto ženy výhodnejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie

Pred začiatkom alebo obnovením HSL musí byť odobraná kompletná osobná a rodinná anamnéza spolu s celkovým fyzikálnym a gynekologickým vyšetrením orientovaným na kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sú odporúčané pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacientky. Ženy musia byť upozornené, o ktorých zmenách prsníkov musia informovať lekára alebo sestričku. Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, musia byť vykonávané v súlade s bežnými skríningovými postupmi

a upravené podľa individuálnych klinických potrieb pacientky.

Stavy vyžadujúce dohľad

Ak sú prítomné, prípadne sa predtým vyskytli niektoré z nasledujúcich stavov, alebo sa zhoršili v priebehu gravidity alebo po predchádzajúcej HSL, pacientka musí byť starostlivo sledovaná. Musí sa zobrať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby femostonom 2/10, najmä:

- leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza;
- riziká v osobnej alebo rodinnej anamnéze pre tromboembolické ochorenia (pozri nižšie);
- rizikové faktory pre estrogén-dependentné tumory, napr. prvý stupeň dedičnosti pre karcinóm prsníka;
- hypertenzia;
- ochorenia pečene (napr. adenóm pečene);
- diabetes mellitus s vaskulárnymi komplikáciami alebo bez nich ;
- cholelitiáza;
- migréna alebo silné bolesti hlavy;
- systémový lupus erythematosus;
- endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleróza.

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby:

Liečba musí byť prerušená v prípade objavenia sa kontraindikácií a nasledujúcich stavov:

- žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií;
- významné zvýšenie tlaku krvi;
- nový výskyt bolestí hlavy migrenózneho typu;
- gravidita.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

- U žien s intaktnou maternicou je riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria zvýšené, ak sa estrogén podáva samostatne dlhší čas. Hlásené zvýšenie rizika karcinómu endometria u žien užívajúcich iba estrogén sa pohybuje v rozmedzí medzi dvojnásobkom až dvanásťnásobkom rizika u žien, ktoré estrogén neužívajú, riziko závisí od dĺžky užívania a dávky estrogénu (pozri časť 4.8). Po vysadení liečby ostáva riziko zvýšené najmenej ďalších 10 rokov.

- Pridanie progestogénu cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci pre 28 dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom + progestogénom u žien, ktoré sa nepodrobili hysterektómii, môže chrániť pred zvýšeným rizikom súvisiacim s hormonálnou substitučnou terapiou (HSL) obsahujúcou estrogén samotný.

- Intermenštruačné krvácanie a špinenie sa môže príležitostne vyskytnúť počas prvých mesiacov liečby. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie vyskytne po určitej dobe liečby, alebo pretrváva po prerušení liečby, musí byť vyšetrená príčina krvácania. Do vyšetrenia môže byť zahrnutá biopsia endometria za účelom vylúčenia malignity endometria.

Rakovina prsníka

Súhrnné dôkazy poukazujú na zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén a prípadne aj HSL obsahujúcu estrogén samotný. Toto riziko závisí od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

- Randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia „Iniciatívy pre zdravie žien - Women’s Health Initiative study“ (WHI) a epidemiologické skúšania sa zhodujú v zistení zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén, ktoré sa prejavuje približne po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Liečba estrogénom samotným

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii, ktoré ako HSL užívali iba estrogén. Z observačných skúšaní bolo najčastejšie hlásené malé zvýšenie rizika karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie, ako sa zistilo u žien užívajúcich kombináciu estrogén + progestogén (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale s odstupom niekoľkých rokov (nanajvýš 5 rokov) od vysadenia liečby je riziko podobné riziku pred liečbou.

HSL, najmä liečba kombináciou estrogén-progestogén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologické odkrytie karcinómu prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Venózny tromboembolizmus

- HSL súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom rozvinutia venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

- Riziko VTE je zvýšené u žien s diagnostikovanými trombofilnými stavmi a HSL môže toto riziko ešte zvyšovať. Preto je HSL u takýchto žien kontraindikovaná (pozri časť 4. 3).

- Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú: užívanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE je nejednotný.

- Ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť opatrenia na zabránenie VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa HSL dočasne vysadiť 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne nasadiť skôr, ako je pacientka úplne mobilná.

- U žien, ktoré nemajú VTE v anamnéze, ale majú príbuzného prvej línie, ktorý trpel trombózou v mladom veku, možno urobiť skríning po starostlivom vysvetlení jeho obmedzení (pri skríningu sa odhalí iba časť trombofilných porúch).

- Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s výskytom trombózy u priamych príbuzných alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S a proteínu C alebo ich kombinácia), HSL je kontraindikovaná.

- U žien, ktoré už dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizika použitia HSL.

- Ak sa po začatí liečby objaví VTE, liečba musí byť ukončená. Pacientky musia ihneď upovedomiť svojho lekára, ak si všimnú možné tromboembolické symptómy

(napr. bolestivé opuchnutie končatiny, náhla bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenia koronárnych tepien (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní u žien, ktoré dostávali kombinovanú HSL estrogén + progestogén alebo HSL iba s obsahom estrogénu, nevyplynul žiadny dôkaz o ochrannom účinku HSL v prevencii infarktu myokardu u žien s alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovanej HSL estrogén + progestogén je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, počet ďalších prípadov CAD vyvolaných liečbou estrogén-progestogén je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi malý, ale s pribúdajúcim vekom bude narastať.

Liečba obsahujúca estrogén samotný

V údajoch z randomizovaných, kontrolovaných skúšaní sa u žien po hysterektómii, ktoré užívali liečbu s obsahom estrogénu samotného, žiadne zvýšené riziko CAD nezistilo.

Ischemická mozgová príhoda

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén a liečba samotným estrogénom súvisela s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo odstupom času od menopauzy nemení. Nakoľko však základné riziko mozgovej príhody úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody sa bude u žien užívajúcich HSL s pribúdajúcim vekom zvyšovať (pozri časť 4.8).

Iné stavy

- Estrogény môžu spôsobiť zadržanie tekutín, a preto pacientkam so srdcovou, alebo obličkovou dysfunkciou musí byť venovaná zvýšená starostlivosť.
- Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované pri substitučnej estrogénovej alebo HSL liečbe, keďže boli hlásené zriedkavé prípady významného zvýšenia hladiny triglyceridov v plazme, ktoré viedli k pankreatitíde.
- Estrogény zvyšujú globulín viažuci hormón štítnej žľazy (TBG), čím zvyšujú hladinu cirkulujúceho hormónu štítnej žľazy, meranú pomocou jódu viažuceho proteín (protein-bound iodine, PBI), hladinami T4 (stĺpcovo, alebo radioimunoanalýzou) alebo hladinami T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 živicou je znížená, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. Ostatné väzobné proteíny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), čo vedie k zvýšenej hladine

týchto cirkulujúcich hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ostatné plazmatické bielkoviny môžu byť zvýšené (angiotensinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).
- HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Sú určité dôkazy zvýšeného rizika možnej demencie u žien, ktoré začínajú užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.
- Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

Táto liečba kombináciou estrogénu a progestogénu nie je antikoncepciou.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinnosť estrogénov a progestogénov môže byť zhoršená:

- Súbežné užívanie látok, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, zvlášť P450 enzýmy 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz) môže viesť k zvýšenému metabolizmu estrogénov a progestogénov.
- Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory CYP450 3A4, A5, A7, majú v kombinácii so steroidnými hormónmi naopak indukčné vlastnosti.
- Rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestogénov cestou CYP450 3A4.
- Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže viesť k zníženiu ich účinku a spôsobovať zmeny maternicového krvácania.

Estrogény môžu interferovať s metabolizmom ďalších liekov:

Estrogény môžu inhibovať CYP450 lieky metabolizujúce enzýmy pomocou kompetitívnej inhibície. Toto je potrebné zobrať do úvahy predovšetkým pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom, ako sú:

- takrolimus a cyklosporín A (CYP450 3A4, 3A3);
- fentanyl (CYP450 3A4);
- teofylín (CYP450 1A2).

Klinicky to môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín príslušných liekov až na toxické koncentrácie. Môže byť preto potrebné starostlivé, dlhodobé monitorovanie hladín liekov a zníženie dávok takrolimu, fentanylu, cyklosporínu A a teofylínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

femoston 2/10 nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby femostonom 2/10, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky mnohých epidemiologických štúdií, ktoré sledovali neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénu a iných gestagénov nepreukázali teratogénny alebo embryotoxický účinok.

Neexistujú dostatočné údaje o používaní estradiolu/dydrogesterónu u tehotných žien.

Dojčenie

femoston 2/10 sa nepodáva v období dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

femoston 2/10 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich estradiol/dydrogesterón počas klinických skúšaní sú bolesť hlavy, bolesť brucha, bolesť či citlivosť prsníkov a bolesť chrbta.

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov podľa konvencie MedDRA. Počas klinických skúšaní (n=4929) boli zaznamenané nasledujúce nežiaduce účinky s nižšie uvedenými frekvenciami výskytu. Výskyt sa definuje ako: veľmi častý (≥1/10), častý (≥1/100 až <1/10), menej častý (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavý (≥1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavý (< 1/10 000).

Triedy orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000

Infekcie a nákazy		vaginálna kandidóza		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			zväčšenie veľkosti leiomyómov	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	
Psychické poruchy		depresia, nervozita	vplyv na libido	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna, závrat		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				infarkt myokardu
Poruchy ciev			žilový tromboembolizmus*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	nauzea, vracanie, plynatosť		
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálna funkcia pečene, niekedy spojená so žltačkou, slabosťou alebo nevoľnosťou a bolesťami brucha, choroby žlčníka	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		alergické kožné reakcie (napr. vyrážka, urtikária, svrbenie)		angioedém, cievna purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť a napätie prsníkov	poruchy menštruácie (vrátane postmenopauzálneho špinenia, metrorágie, menorágie, oligo/amenorey, nepravidelnej menštruácie a dysmenorey), panvová bolesť, cervikálny výtok	zväčšenie prsníkov, predmenštruačný syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		astenické stavy (asténia, únava, nevoľnosť), periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hmotnosti	zníženie hmotnosti	

***pozri nižšie pre ďalšie informácie**

Riziko rakoviny prsníka

- U žien užívajúcich kombinovanú liečbu estrogén/progestogén počas viac ako 5 rokov bolo hlásené až 2-násobne vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka.

- Akékoľvek zvýšené riziko u užívateliek estrogénovej liečby je výrazne nižšie ako u užívateliek kombinovanej estrogénovo-progestogénovej kombinácie.
- Výška rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Dostupné sú výsledky rozsiahleho randomizovaného placebom kontrolovaného klinického skúšania (WHI štúdia) a rozsiahlej epidemiologickej štúdie (MWS).

Million Women Study– odhadovaný nárast rizika karcinómu prsníka po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL dlhšie ako 5 rokov[1]	Pomer rizika & 95% CI#	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov (95% CI)
HSL iba s obsahom estrogénu			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinovaná HSL estrogén + progestogén			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Pomer celkového rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale bude sa zvyšovať s predlžujúcim sa trvaním liečby.

[1] Prevzaté zo základnej miery incidencie v rozvinutých krajinách.

Poznámka: Prirodzená (referenčná) incidencia karcinómu prsníka je v krajinách EÚ rôzna, počty nárastu prípadov karcinómu prsníka sa budú tiež úmerne meniť.

US WHI štúdie - odhadovaný nárast rizika karcinómu prsníka po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95 % CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov 95 % CI
CEE estrogén samotný			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[2]
CEE + MPA estrogén & progestogén‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré pred vstupom do skúšania HSL neužívali, v prvých 5 rokoch nebolo zjavné žiadne zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré HSL neužívali.

[2]WHI štúdia u žien po hysterektómii, ktoré nevykazovali zvýšené riziko karcinómu prsníka.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzálne ženy s maternicou

Karcinóm endometria sa vyskytuje približne u 5/ 1000 žien, ktoré majú maternicu a neužívajú HSL.

U žien, ktoré majú maternicu, sa užívanie HSL obsahujúcej estrogén samotný neodporúča kvôli zvýšeniu rizika karcinómu endometria (pozri časť 4. 4).

V závislosti od trvania liečby estrogénom samotným a od dávky estrogénu sa zvýšenie rizika karcinómu endometria v epidemiologických skúšaniach pohybovalo v rozmedzí 5 až 55 ďalších diagnostikovaných prípadov/ 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestogénu k liečbe obsahujúcej estrogén samotný najmenej 12 dní v jednom menštruačnom cykle môže chrániť pred týmto zvýšeným rizikom. V skúšaní

„Million Women Study“, 5-ročné užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL riziko karcinómu endometria nezvyšovalo (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 - 1,56). U žien vo veku 50 - 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilového tromboembolizmu

HSL súvisí s 1,3 až 3-násobným rizikom rozvinutia žilového tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií WHI uvádzajú:

WHI štúdie – nárast rizika trombózy hlbokých žíl (VTE) po viac ako 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95% CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL
p. o. estrogén samotný[3]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
p. o. estrogén+progestogén			

50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

[3] Štúdia u žien po hysterektómii

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko ischemickej choroby srdca je mierne zvýšené u žien, ktoré užívajú kombinovanú HSL estrogén+ progestogén vo veku vyššom ako 60 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej mozgovej príhody

Liečba s obsahom estrogénu samotného a kombinovaná liečba estrogén + progestogén súvisí s 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej mozgovej príhody nie je počas užívania HSL zvýšené.

Toto relatívne riziko je nezávislé od veku ani od dĺžky užívania liečby, nakoľko však základné riziko úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody u žien užívajúcich HSL sa bude s pribúdajúcim vekom zvyšovať (pozri časť 4.4).

WHI štúdie – odhadovaný nárast rizika ischemickej mozgovej príhody[4] po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95% CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

[4] Nediferencovala sa ischemická a hemoragická mozgová príhoda.

Iné nežiaduce reakcie hlásené v spojitosti s estrogénovou/progestogénovou liečbou (vrátane kombinácie estradiol/dydrogesterón) (frekvencia nie je známa z dostupných údajov):

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Estrogén-dependentná neoplázia, benígna aj malígna, napr. rakovina endometria, rakovina vaječníkov.

Zväčšenie progestogén závislých neoplázií, napr. meningiómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému

Systémový lupus erythematosus

Poruchy metabolizmu a výživy

Hypertriglyceridémia

Poruchy nervového systému

Možný vznik demencie, chorea, exacerbácia epilepsie

Poruchy oka

Zmeny zakrivenia rohovky, intolerancia kontaktných šošoviek

Poruchy ciev

Arteriálna tromboembólia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pankreatitída (u žien s preexistujúcou hypertriglyceridémiou)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Erythema multiforme, erythema nodosum, chloazma alebo melazma, ktoré môžu pretrvávať aj po vysadení lieku.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Kŕče v nohách

Poruchy obličiek a močových ciest

Inkontinencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Fibrocystické ochorenie prsníkov, erózia krčka maternice

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Zhoršenie porfýrie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Celkové zvýšenie hladiny tyreoidálnych hormónov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Estradiol rovnako ako aj dydrogesterón sú látky s nízkou toxicitou. Pri predávkovaní môže dôjsť k nevoľnosti, vracaniu, citlivosti prsníkov, závratu, bolesti brucha, ospalosti či únave a krvácaniu z prieniku. Nie je pravdepodobné, že by bolo treba špecifickú symptomatickú liečbu.

Uvedené informácie platia aj pri predávkovaní u detí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá, ATC kód: G03FB08

Estradiol

17ß-estradiol, aktívna zložka lieku je chemicky a biologicky identická s prirodzeným ľudským pohlavným hormónom estradiolom.

Nahrádza zníženú produkciu estrogénov u žien v menopauze a zmierňuje príznaky menopauzy. femoston 2/10 predchádza strate kostnej hmoty, ktorá sprevádza menopauzu alebo ovarektómiu.

Dydrogesterón

Dydrogesterón je perorálne účinný gestagén, ktorý má aktivitu porovnateľnú s parenterálne podávaným progesterónom.

Pretože estrogény podporujú rast endometria, zvyšujú neoponované estrogény riziko hyperplázie endometria a rakoviny. Pridanie gestagénu značne znižuje estrogénmi indukované zvýšené riziko hyperplázie endometria u žien s maternicou.

Informácie z klinických štúdií

- *Zmiernenie symptómov nedostatku estrogénu a krvácania*

Pravidelné krvácanie z vysadenia v trvaní priemerne 5 dní sa vyskytlo u 89 % žien. Krvácanie zvyčajne začalo priemerne v 28. deň cyklu. Krvácanie z prieniku a/alebo špinenie sa vyskytlo u 22 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 19 % žien počas 10-12 mesiaca liečby. Amenorea (žiadne krvácanie alebo špinenie) sa vyskytla u 12 % cyklov počas prvého roku liečby.

Zmiernenie menopauzálnych symptómov bolo dosiahnuté počas prvých pár týždňov liečby.

- *Prevencia osteoporózy*

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený so zvýšeným kostným obratom a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénu na minerálnu denzitu kostí závisí od dávky. Ochrana je účinná v priebehu liečby. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca až na úroveň podobnú ako u neliečených žien.

Dôkazy z WHI štúdie a metaanalýzy štúdií ukazujú, že súčasné používanie HSL, samotného estrogénu alebo v kombinácii s gestagénom – podávané predovšetkým zdravým ženám – znižujú riziko bedrových zlomenín, zlomenín stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež chrániť pred zlomeninami ženy s nízkou hustotou kostnej hmoty a/alebo so zistenou osteoporózou, ale dôkazy na to sú obmedzené.

Po dvoch rokoch liečby s femostonom 2/10 bolo zvýšenie kostnej minerálnej denzity v lumbálnej časti chrbtice (BMD) 6,7 % ± 3,9 % (priemer ± smerodajná odchýlka SD). Percento žien, u ktorých sa udržala alebo vzrástla hustota kostí (BMD) v bedrovej oblasti počas liečby bolo 94,5 %. emoston 2/10 mal vplyv aj na BMD bedrovej kosti. Zvýšenie BMD po dvoch rokoch liečby femostonom 2/10 predstavovalo 2,6 % ± 5,0 % (priemer ± SD) u krčka femoru, 4,6 % ± 5,0 % (priemer ± SD) u trochanteru a 4,1 % ± 7,4 % (priemer ± SD) u Wardovho trojuholníka. Percento žien, u ktorých po liečbe femostonom 2/10 ostala BMD v týchto troch bedrových oblastiach zachovaná alebo sa zvýšila, predstavovalo 71-88 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

- Absorpcia

Absorpcia estradiolu je závislá od veľkosti častíc, mikronizovaný estradiol sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje ľahko.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú priemerné farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu . Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 0,5 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	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)	-	-	-
$AUC_{0-\tau}$ (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu.. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 1 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	E1S
C_{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C_{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C_{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C_{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C_{av} (pg/ml	30,1 (11,0)	194 (72)	C_{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC_{0-24} (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú priemerné farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu . Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 2 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	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)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

- Distribúcia

Estrogény sa vyskytujú buď v neviazanej forme, alebo viazané. Približne 98-99 % dávky estradiolu sa viaže na plazmatické bielkoviny, z čoho je asi 30-52% albumín a asi 46-69% globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG).

- Biotransformácia

Po perorálnom podaní je estradiol intenzívne metabolizovaný. Hlavnými nekonjugovanými a konjugovanými metabolitmi sú estrón a estrónsulfát. Tieto metabolity môžu prispieť k estrogénnemu účinku buď priamo alebo po konverzii na estradiol. Estrónsulfát môže podliehať enterohepatálnemu obehu.

- Eliminácia

Hlavnými metabolitmi v moči sú glukuronidy estrónu a estradiolu. Eliminačný polčas je medzi 10 až 16 h. Estrogény prechádzajú do materského mlieka.

- Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní femostonu koncentrácie estradiolu dosiahli ustálený stav približne po 5 dňoch. Všeobecne sa zdajú byť ustálené koncentrácie dosiahnuté v priebehu 8 až 11 dní užívania dávok.

Dydrogesterón

- Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo absorbuje s Tmax medzi 0,5 a 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť dydrogesterónu (p.o.20 mg vs 7,8 mg i.v. infúziou) je 28%.

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) v rovnovážnom stave. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 2,5 mg

Parametre	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)	-
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) po jednorazovom podaní. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 5 mg

Parametre	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC_{inf} (ng.h/ml)	-	121,36 (63,63)

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) v rovnovážnom stave. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 10 mg

Parametre	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)
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- Distribúcia

Po intravenóznom podaní dydrogesterónu distribučný objem v ustálenom stave predstavuje približne 1400 l. Dydrogesterón a DHD sa viac ako v 90 % viažu na plazmatické bielkoviny.

- Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo metabolizuje na DHD. Koncentrácie hlavného aktívneho metabolitu 20 α-dihydrodydrogesterónu (DHD) sa dosahujú maximum približne o 1,5 h po dávke. Plazmatické koncentrácie DHD sú v porovnaní s pôvodným liečivom podstatne vyššie. Pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 40 a pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 25. Priemerný eliminačný polčas dydrogesterónu kolíše medzi 5-7 hodinami a DHD medzi 14-17 hodinami. Spoločným znakom všetkých metabolitov je zachovanie 4,6-dién-3-ón konfigurácie pôvodného liečiva a neprítomnosť 17-α-hydroxylácie. Týmto sa vysvetľuje chýbanie estrogénovej a androgénovej aktivity dydrogesterónu.

- Eliminácia

Po perorálnom podaní značeného dydrogesterónu sa priemerne 63% dávky vylučuje do moču. Celkový plazmatický klírens je 6,4 l/min. V priebehu 72 h je vylučovanie skončené. DHD je v moči prevažne vo forme konjugátu kyseliny glukurónovej.

- Linearita/nelinearita

Farmakokinetika jednej a opakovanej dávky je v rozmedzí dávok 2,5 až 10 mg lineárna. Porovnanie kinetiky 1 dávky a kinetiky opakovanej dávky poukazuje na to, že farmakokinetika dydrogesterónu a DHD sa následkom opakovaných dávok nemení. Ustálený stav sa dosiahol po 3 dňoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje, relevantné pre predpisujúceho lekára a cieľovú populáciu, ktoré by už neboli uvedené v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy

hypromelóza

kukuričný škrob

magnéziumstearát

koloidný oxid kremičitý bezvodý

Farbivá:

Opadry OY-6957 ružová:

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastenec (pre tablety estradiol 2 mg)

Opadry OY-02B22764 žltá:

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý(E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastenec (pre tabletu estradiol 2 mg/dydrogesterón 10 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľa

Veľkosť balenia:

28 filmom obalených tabliet

84 (3 x 28) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36, Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0341/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júla 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. februára 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2018

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

femoston 2/10

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

femoston 2/10 obsahuje 2 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) v 1 tablete tehlovočervenej farby na prvých 14 dní cyklu. Na zvyšných 14 dní 28-dňového cyklu obsahuje 1 tableta žltej farby 2 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 10 mg dydrogesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Estradiol 2 mg tableta:

Tehlovočervená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

Estradiol/dydrogesterón 2 mg/10 mg tableta:

Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontinuálna sekvenčná liečba

Hormonálna substitučná terapia na liečbu syndrómov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien minimálne 6 mesiacov od poslednej menštruácie.

Prevencia osteoporózy u postmenoupauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku zlomenín, ktoré netolerujú alebo sú u nich kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Staršia populácia

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Kontinuálna sekvenčná liečba: estrogén sa podáva kontinuálne. Progestogén sa pridáva do liečby posledných 14 dní každého 28-dňového cyklu.

Počas prvých 14 dní 28-dňového cyklu sa užíva jedna tehlovočervená tableta s obsahom 2 mg estradiolu denne, v ďalších 14 dňoch sa užíva jedna žltá tableta s 2 mg estradiolu a 10 mg dydrogesterónu denne.

Po 28-dňovom cykle sa začína nový 28-dňový cyklus. To znamená, že liečebné cykly na seba nadväzujú bez prerušenia.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych symptómov sa musí používať najnižšia účinná dávka, trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri časť 4.4).

Sekvenčná kombinovaná liečba sa má začať femostonom 1/10. V závislosti od klinickej odpovede môže byť potom dávka upravená podľa individuálnych potrieb pacientky.

Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne sekvenčné alebo cyklické preparáty by mali ukončiť 28-dňový cyklus a až potom začať užívať femoston. Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne kombinované preparáty môžu začať užívať femoston kedykoľvek.

Ak pacientka zabudla užiť liek, má ho užiť čo najskôr ako je to možné. Ak však už ubehlo viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku treba vynechať a pokračovať v liečbe nasledujúcou dávkou. Pri vynechaní dávky sa môže zvýšiť pravdepodobnosť krvácania alebo špinenia.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie femostonu 2/10 v pediatrickej populácii v indikáciách hormonálna substitučná liečba a prevencia osteoporózy.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie a užíva sa bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

- Potvrdený alebo suspektný karcinóm prsníka.
- Potvrdené alebo suspektné estrogéndependentné malígne tumory (napr. karcinóm endometria).
- Potvrdené alebo suspektné gestagén závislé neoplazmy (napr. meningióm).
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Predchádzajúci alebo aktívny venózny tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Známa trombofilická porucha (napr. deficit proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu; pozri časť 4.4).
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pektoris, infarkt myokardu).
- Akútne ochorenie pečene alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a výsledky hepatálnych testov sa nevrátili na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hormonálna substitučná liečba (HSL) musí byť začatá len kvôli liečbe postmenopauzálnych symptómov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť najmenej raz ročne urobené dôkladné zhodnotenie rizika a prínosu a HSL má pokračovať len za predpokladu, že prínos prevažuje riziko.

Dôkazy týkajúce sa rizík spojených s HSL v liečbe predčasnej menopauzy sú limitované. Kvôli nízkej hladine absolútneho rizika u mladších žien však môže byť pomer benefitov a rizík pre tieto ženy výhodnejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie

Pred začiatkom alebo obnovením HSL musí byť odobraná kompletná osobná a rodinná anamnéza spolu s celkovým fyzikálnym a gynekologickým vyšetrením orientovaným na kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sú odporúčané pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacientky. Ženy musia byť upozornené, o ktorých zmenách prsníkov musia informovať lekára alebo sestričku. Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, musia byť vykonávané v súlade s bežnými skríningovými postupmi

a upravené podľa individuálnych klinických potrieb pacientky.

Stavy vyžadujúce dohľad

Ak sú prítomné, prípadne sa predtým vyskytli niektoré z nasledujúcich stavov, alebo sa zhoršili v priebehu gravidity alebo po predchádzajúcej HSL, pacientka musí byť starostlivo sledovaná. Musí sa zobrať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby femostonom 2/10, najmä:

- leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza;
- riziká v osobnej alebo rodinnej anamnéze pre tromboembolické ochorenia (pozri nižšie);
- rizikové faktory pre estrogén-dependentné tumory, napr. prvý stupeň dedičnosti pre karcinóm prsníka;
- hypertenzia;
- ochorenia pečene (napr. adenóm pečene);
- diabetes mellitus s vaskulárnymi komplikáciami alebo bez nich ;
- cholelitiáza;
- migréna alebo silné bolesti hlavy;
- systémový lupus erythematosus;
- endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleróza.

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby:

Liečba musí byť prerušená v prípade objavenia sa kontraindikácií a nasledujúcich stavov:

- žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií;
- významné zvýšenie tlaku krvi;
- nový výskyt bolestí hlavy migrenózneho typu;
- gravidita.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

- U žien s intaktnou maternicou je riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria zvýšené, ak sa estrogén podáva samostatne dlhší čas. Hlásené zvýšenie rizika karcinómu endometria u žien užívajúcich iba estrogén sa pohybuje v rozmedzí medzi dvojnásobkom až dvanásťnásobkom rizika u žien, ktoré estrogén neužívajú, riziko závisí od dĺžky užívania a dávky estrogénu (pozri časť 4.8). Po vysadení liečby ostáva riziko zvýšené najmenej ďalších 10 rokov.

- Pridanie progestogénu cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci pre 28 dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom + progestogénom u žien, ktoré sa nepodrobili hysterektómii, môže chrániť pred zvýšeným rizikom súvisiacim s hormonálnou substitučnou terapiou (HSL) obsahujúcou estrogén samotný.

- Intermenštruačné krvácanie a špinenie sa môže príležitostne vyskytnúť počas prvých mesiacov liečby. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie vyskytne po určitej dobe liečby, alebo pretrváva po prerušení liečby, musí byť vyšetrená príčina krvácania. Do vyšetrenia môže byť zahrnutá biopsia endometria za účelom vylúčenia malignity endometria.

Rakovina prsníka

Súhrnné dôkazy poukazujú na zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén a prípadne aj HSL obsahujúcu estrogén samotný. Toto riziko závisí od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

- Randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia „Iniciatívy pre zdravie žien - Women’s Health Initiative study“ (WHI) a epidemiologické skúšania sa zhodujú v zistení zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén, ktoré sa prejavuje približne po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Liečba estrogénom samotným

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii, ktoré ako HSL užívali iba estrogén. Z observačných skúšaní bolo najčastejšie hlásené malé zvýšenie rizika karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie, ako sa zistilo u žien užívajúcich kombináciu estrogén + progestogén (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale s odstupom niekoľkých rokov (nanajvýš 5 rokov) od vysadenia liečby je riziko podobné riziku pred liečbou.

HSL, najmä liečba kombináciou estrogén-progestogén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologické odkrytie karcinómu prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Venózny tromboembolizmus

- HSL súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom rozvinutia venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

- Riziko VTE je zvýšené u žien s diagnostikovanými trombofilnými stavmi a HSL môže toto riziko ešte zvyšovať. Preto je HSL u takýchto žien kontraindikovaná (pozri časť 4. 3).

- Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú: užívanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE je nejednotný.

- Ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť opatrenia na zabránenie VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa HSL dočasne vysadiť 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne nasadiť skôr, ako je pacientka úplne mobilná.

- U žien, ktoré nemajú VTE v anamnéze, ale majú príbuzného prvej línie, ktorý trpel trombózou v mladom veku, možno urobiť skríning po starostlivom vysvetlení jeho obmedzení (pri skríningu sa odhalí iba časť trombofilných porúch).

- Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s výskytom trombózy u priamych príbuzných alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S a proteínu C alebo ich kombinácia), HSL je kontraindikovaná.

- U žien, ktoré už dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizika použitia HSL.

- Ak sa po začatí liečby objaví VTE, liečba musí byť ukončená. Pacientky musia ihneď upovedomiť svojho lekára, ak si všimnú možné tromboembolické symptómy

(napr. bolestivé opuchnutie končatiny, náhla bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenia koronárnych tepien (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní u žien, ktoré dostávali kombinovanú HSL estrogén + progestogén alebo HSL iba s obsahom estrogénu, nevyplynul žiadny dôkaz o ochrannom účinku HSL v prevencii infarktu myokardu u žien s alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovanej HSL estrogén + progestogén je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, počet ďalších prípadov CAD vyvolaných liečbou estrogén-progestogén je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi malý, ale s pribúdajúcim vekom bude narastať.

Liečba obsahujúca estrogén samotný

V údajoch z randomizovaných, kontrolovaných skúšaní sa u žien po hysterektómii, ktoré užívali liečbu s obsahom estrogénu samotného, žiadne zvýšené riziko CAD nezistilo.

Ischemická mozgová príhoda

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén a liečba samotným estrogénom súvisela s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo odstupom času od menopauzy nemení. Nakoľko však základné riziko mozgovej príhody úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody sa bude u žien užívajúcich HSL s pribúdajúcim vekom zvyšovať (pozri časť 4.8).

Iné stavy

- Estrogény môžu spôsobiť zadržanie tekutín, a preto pacientkam so srdcovou, alebo obličkovou dysfunkciou musí byť venovaná zvýšená starostlivosť.
- Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované pri substitučnej estrogénovej alebo HSL liečbe, keďže boli hlásené zriedkavé prípady významného zvýšenia hladiny triglyceridov v plazme, ktoré viedli k pankreatitíde.
- Estrogény zvyšujú globulín viažuci hormón štítnej žľazy (TBG), čím zvyšujú hladinu cirkulujúceho hormónu štítnej žľazy, meranú pomocou jódu viažuceho proteín (protein-bound iodine, PBI), hladinami T4 (stĺpcovo, alebo radioimunoanalýzou) alebo hladinami T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 živicou je znížená, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. Ostatné väzobné proteíny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), čo vedie k zvýšenej hladine

týchto cirkulujúcich hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ostatné plazmatické bielkoviny môžu byť zvýšené (angiotensinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).
- HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Sú určité dôkazy zvýšeného rizika možnej demencie u žien, ktoré začínajú užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.
- Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

Táto liečba kombináciou estrogénu a progestogénu nie je antikoncepciou.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinnosť estrogénov a progestogénov môže byť zhoršená:

- Súbežné užívanie látok, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, zvlášť P450 enzýmy 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz) môže viesť k zvýšenému metabolizmu estrogénov a progestogénov.
- Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory CYP450 3A4, A5, A7, majú v kombinácii so steroidnými hormónmi naopak indukčné vlastnosti.
- Rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestogénov cestou CYP450 3A4.
- Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže viesť k zníženiu ich účinku a spôsobovať zmeny maternicového krvácania.

Estrogény môžu interferovať s metabolizmom ďalších liekov:

Estrogény môžu inhibovať CYP450 lieky metabolizujúce enzýmy pomocou kompetitívnej inhibície. Toto je potrebné zobrať do úvahy predovšetkým pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom, ako sú:

- takrolimus a cyklosporín A (CYP450 3A4, 3A3);
- fentanyl (CYP450 3A4);
- teofylín (CYP450 1A2).

Klinicky to môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín príslušných liekov až na toxické koncentrácie. Môže byť preto potrebné starostlivé, dlhodobé monitorovanie hladín liekov a zníženie dávok takrolimu, fentanylu, cyklosporínu A a teofylínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

femoston 2/10 nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby femostonom 2/10, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky mnohých epidemiologických štúdií, ktoré sledovali neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénu a iných gestagénov nepreukázali teratogénny alebo embryotoxický účinok.

Neexistujú dostatočné údaje o používaní estradiolu/dydrogesterónu u tehotných žien.

Dojčenie

femoston 2/10 sa nepodáva v období dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

femoston 2/10 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich estradiol/dydrogesterón počas klinických skúšaní sú bolesť hlavy, bolesť brucha, bolesť či citlivosť prsníkov a bolesť chrbta.

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov podľa konvencie MedDRA. Počas klinických skúšaní (n=4929) boli zaznamenané nasledujúce nežiaduce účinky s nižšie uvedenými frekvenciami výskytu. Výskyt sa definuje ako: veľmi častý (≥1/10), častý (≥1/100 až <1/10), menej častý (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavý (≥1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavý (< 1/10 000).

Triedy orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000

Infekcie a nákazy		vaginálna kandidóza		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			zväčšenie veľkosti leiomyómov	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	
Psychické poruchy		depresia, nervozita	vplyv na libido	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna, závrat		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				infarkt myokardu
Poruchy ciev			žilový tromboembolizmus*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	nauzea, vracanie, plynatosť		
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálna funkcia pečene, niekedy spojená so žltačkou, slabosťou alebo nevoľnosťou a bolesťami brucha, choroby žlčníka	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		alergické kožné reakcie (napr. vyrážka, urtikária, svrbenie)		angioedém, cievna purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť a napätie prsníkov	poruchy menštruácie (vrátane postmenopauzálneho špinenia, metrorágie, menorágie, oligo/amenorey, nepravidelnej menštruácie a dysmenorey), panvová bolesť, cervikálny výtok	zväčšenie prsníkov, predmenštruačný syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		astenické stavy (asténia, únava, nevoľnosť), periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hmotnosti	zníženie hmotnosti	

***pozri nižšie pre ďalšie informácie**

Riziko rakoviny prsníka

- U žien užívajúcich kombinovanú liečbu estrogén/progestogén počas viac ako 5 rokov bolo hlásené až 2-násobne vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka.

- Akékoľvek zvýšené riziko u užívateliek estrogénovej liečby je výrazne nižšie ako u užívateliek kombinovanej estrogénovo-progestogénovej kombinácie.
- Výška rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Dostupné sú výsledky rozsiahleho randomizovaného placebom kontrolovaného klinického skúšania (WHI štúdia) a rozsiahlej epidemiologickej štúdie (MWS).

Million Women Study– odhadovaný nárast rizika karcinómu prsníka po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL dlhšie ako 5 rokov[1]	Pomer rizika & 95% CI#	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov (95% CI)
HSL iba s obsahom estrogénu			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kombinovaná HSL estrogén + progestogén			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Pomer celkového rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale bude sa zvyšovať s predlžujúcim sa trvaním liečby.

[1] Prevzaté zo základnej miery incidencie v rozvinutých krajinách.

Poznámka: Prirodzená (referenčná) incidencia karcinómu prsníka je v krajinách EÚ rôzna, počty nárastu prípadov karcinómu prsníka sa budú tiež úmerne meniť.

US WHI štúdie - odhadovaný nárast rizika karcinómu prsníka po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95 % CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov 95 % CI
CEE estrogén samotný			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[2]
CEE + MPA estrogén & progestogén‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré pred vstupom do skúšania HSL neužívali, v prvých 5 rokoch nebolo zjavné žiadne zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré HSL neužívali.

[2]WHI štúdia u žien po hysterektómii, ktoré nevykazovali zvýšené riziko karcinómu prsníka.

Riziko rakoviny endometria

Postmenopauzálne ženy s maternicou

Karcinóm endometria sa vyskytuje približne u 5/ 1000 žien, ktoré majú maternicu a neužívajú HSL.

U žien, ktoré majú maternicu, sa užívanie HSL obsahujúcej estrogén samotný neodporúča kvôli zvýšeniu rizika karcinómu endometria (pozri časť 4. 4).

V závislosti od trvania liečby estrogénom samotným a od dávky estrogénu sa zvýšenie rizika karcinómu endometria v epidemiologických skúšaniach pohybovalo v rozmedzí 5 až 55 ďalších diagnostikovaných prípadov/ 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestogénu k liečbe obsahujúcej estrogén samotný najmenej 12 dní v jednom menštruačnom cykle môže chrániť pred týmto zvýšeným rizikom. V skúšaní

„Million Women Study“, 5-ročné užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL riziko karcinómu endometria nezvyšovalo (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 - 1,56). U žien vo veku 50 - 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilového tromboembolizmu

HSL súvisí s 1,3 až 3-násobným rizikom rozvinutia žilového tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií WHI uvádzajú:

WHI štúdie – nárast rizika trombózy hlbokých žíl (VTE) po viac ako 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95% CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL
p. o. estrogén samotný[3]			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
p. o. estrogén+progestogén			

50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

[3] Štúdia u žien po hysterektómii

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko ischemickej choroby srdca je mierne zvýšené u žien, ktoré užívajú kombinovanú HSL estrogén+ progestogén vo veku vyššom ako 60 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej mozgovej príhody

Liečba s obsahom estrogénu samotného a kombinovaná liečba estrogén + progestogén súvisí s 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej mozgovej príhody nie je počas užívania HSL zvýšené.

Toto relatívne riziko je nezávislé od veku ani od dĺžky užívania liečby, nakoľko však základné riziko úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody u žien užívajúcich HSL sa bude s pribúdajúcim vekom zvyšovať (pozri časť 4.4).

WHI štúdie – odhadovaný nárast rizika ischemickej mozgovej príhody[4] po 5-ročnej HSL

Vekové rozpätie (roky)	Incidencia/1000 žien v skupine, ktorá dostávala placebo dlhšie ako 5 rokov	Pomer rizika & 95% CI	Nárast prípadov/1000 žien, ktoré užívali HSL dlhšie ako 5 rokov
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

[4] Nediferencovala sa ischemická a hemoragická mozgová príhoda.

Iné nežiaduce reakcie hlásené v spojitosti s estrogénovou/progestogénovou liečbou (vrátane kombinácie estradiol/dydrogesterón) (frekvencia nie je známa z dostupných údajov):

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Estrogén-dependentná neoplázia, benígna aj malígna, napr. rakovina endometria, rakovina vaječníkov.

Zväčšenie progestogén závislých neoplázií, napr. meningiómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému

Systémový lupus erythematosus

Poruchy metabolizmu a výživy

Hypertriglyceridémia

Poruchy nervového systému

Možný vznik demencie, chorea, exacerbácia epilepsie

Poruchy oka

Zmeny zakrivenia rohovky, intolerancia kontaktných šošoviek

Poruchy ciev

Arteriálna tromboembólia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pankreatitída (u žien s preexistujúcou hypertriglyceridémiou)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Erythema multiforme, erythema nodosum, chloazma alebo melazma, ktoré môžu pretrvávať aj po vysadení lieku.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Kŕče v nohách

Poruchy obličiek a močových ciest

Inkontinencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Fibrocystické ochorenie prsníkov, erózia krčka maternice

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Zhoršenie porfýrie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Celkové zvýšenie hladiny tyreoidálnych hormónov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Estradiol rovnako ako aj dydrogesterón sú látky s nízkou toxicitou. Pri predávkovaní môže dôjsť k nevoľnosti, vracaniu, citlivosti prsníkov, závratu, bolesti brucha, ospalosti či únave a krvácaniu z prieniku. Nie je pravdepodobné, že by bolo treba špecifickú symptomatickú liečbu.

Uvedené informácie platia aj pri predávkovaní u detí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá, ATC kód: G03FB08

Estradiol

17ß-estradiol, aktívna zložka lieku je chemicky a biologicky identická s prirodzeným ľudským pohlavným hormónom estradiolom.

Nahrádza zníženú produkciu estrogénov u žien v menopauze a zmierňuje príznaky menopauzy. femoston 2/10 predchádza strate kostnej hmoty, ktorá sprevádza menopauzu alebo ovarektómiu.

Dydrogesterón

Dydrogesterón je perorálne účinný gestagén, ktorý má aktivitu porovnateľnú s parenterálne podávaným progesterónom.

Pretože estrogény podporujú rast endometria, zvyšujú neoponované estrogény riziko hyperplázie endometria a rakoviny. Pridanie gestagénu značne znižuje estrogénmi indukované zvýšené riziko hyperplázie endometria u žien s maternicou.

Informácie z klinických štúdií

- *Zmiernenie symptómov nedostatku estrogénu a krvácania*

Pravidelné krvácanie z vysadenia v trvaní priemerne 5 dní sa vyskytlo u 89 % žien. Krvácanie zvyčajne začalo priemerne v 28. deň cyklu. Krvácanie z prieniku a/alebo špinenie sa vyskytlo u 22 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 19 % žien počas 10-12 mesiaca liečby. Amenorea (žiadne krvácanie alebo špinenie) sa vyskytla u 12 % cyklov počas prvého roku liečby.

Zmiernenie menopauzálnych symptómov bolo dosiahnuté počas prvých pár týždňov liečby.

- *Prevencia osteoporózy*

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený so zvýšeným kostným obratom a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénu na minerálnu denzitu kostí závisí od dávky. Ochrana je účinná v priebehu liečby. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca až na úroveň podobnú ako u neliečených žien.

Dôkazy z WHI štúdie a metaanalýzy štúdií ukazujú, že súčasné používanie HSL, samotného estrogénu alebo v kombinácii s gestagénom – podávané predovšetkým zdravým ženám – znižujú riziko bedrových zlomenín, zlomenín stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež chrániť pred zlomeninami ženy s nízkou hustotou kostnej hmoty a/alebo so zistenou osteoporózou, ale dôkazy na to sú obmedzené.

Po dvoch rokoch liečby s femostonom 2/10 bolo zvýšenie kostnej minerálnej denzity v lumbálnej časti chrbtice (BMD) 6,7 % ± 3,9 % (priemer ± smerodajná odchýlka SD). Percento žien, u ktorých sa udržala alebo vzrástla hustota kostí (BMD) v bedrovej oblasti počas liečby bolo 94,5 %. emoston 2/10 mal vplyv aj na BMD bedrovej kosti. Zvýšenie BMD po dvoch rokoch liečby femostonom 2/10 predstavovalo 2,6 % ± 5,0 % (priemer ± SD) u krčka femoru, 4,6 % ± 5,0 % (priemer ± SD) u trochanteru a 4,1 % ± 7,4 % (priemer ± SD) u Wardovho trojuholníka. Percento žien, u ktorých po liečbe femostonom 2/10 ostala BMD v týchto troch bedrových oblastiach zachovaná alebo sa zvýšila, predstavovalo 71-88 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

- Absorpcia

Absorpcia estradiolu je závislá od veľkosti častíc, mikronizovaný estradiol sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje ľahko.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú priemerné farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu . Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 0,5 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	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)	-	-	-
$AUC_{0-\tau}$ (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu.. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 1 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	E1S
C_{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C_{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C_{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C_{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C_{av} (pg/ml	30,1 (11,0)	194 (72)	C_{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC_{0-24} (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

V nasledujúcej tabuľke sa uvádzajú priemerné farmakokinetické parametre estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón sulfátu (E1S) v rovnovážnom stave pre každú dávku mikronizovaného estradiolu . Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Estradiol 2 mg

Parametre	E2	E1	Parametre	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)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

- Distribúcia

Estrogény sa vyskytujú buď v neviazanej forme, alebo viazané. Približne 98-99 % dávky estradiolu sa viaže na plazmatické bielkoviny, z čoho je asi 30-52% albumín a asi 46-69% globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG).

- Biotransformácia

Po perorálnom podaní je estradiol intenzívne metabolizovaný. Hlavnými nekonjugovanými a konjugovanými metabolitmi sú estrón a estrónsulfát. Tieto metabolity môžu prispieť k estrogénnemu účinku buď priamo alebo po konverzii na estradiol. Estrónsulfát môže podliehať enterohepatálnemu obehu.

- Eliminácia

Hlavnými metabolitmi v moči sú glukuronidy estrónu a estradiolu. Eliminačný polčas je medzi 10 až 16 h. Estrogény prechádzajú do materského mlieka.

- Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní femostonu koncentrácie estradiolu dosiahli ustálený stav približne po 5 dňoch. Všeobecne sa zdajú byť ustálené koncentrácie dosiahnuté v priebehu 8 až 11 dní užívania dávok.

Dydrogesterón

- Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo absorbuje s Tmax medzi 0,5 a 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť dydrogesterónu (p.o.20 mg vs 7,8 mg i.v. infúziou) je 28%.

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) v rovnovážnom stave. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 2,5 mg

Parametre	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)	-
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) po jednorazovom podaní. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 5 mg

Parametre	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC_{inf} (ng.h/ml)	-	121,36 (63,63)

Nasledovná tabuľka uvádza priemerné farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a dihydrodydrogesterónu (DHD) v rovnovážnom stave. Údaje sú uvedené ako priemerné (SD).

Dydrogesterón 10 mg

Parametre	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)
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- Distribúcia

Po intravenóznom podaní dydrogesterónu distribučný objem v ustálenom stave predstavuje približne 1400 l. Dydrogesterón a DHD sa viac ako v 90 % viažu na plazmatické bielkoviny.

- Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo metabolizuje na DHD. Koncentrácie hlavného aktívneho metabolitu 20 α-dihydrodydrogesterónu (DHD) sa dosahujú maximum približne o 1,5 h po dávke. Plazmatické koncentrácie DHD sú v porovnaní s pôvodným liečivom podstatne vyššie. Pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 40 a pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 25. Priemerný eliminačný polčas dydrogesterónu kolíše medzi 5-7 hodinami a DHD medzi 14-17 hodinami. Spoločným znakom všetkých metabolitov je zachovanie 4,6-dién-3-ón konfigurácie pôvodného liečiva a neprítomnosť 17-α-hydroxylácie. Týmto sa vysvetľuje chýbanie estrogénovej a androgénovej aktivity dydrogesterónu.

- Eliminácia

Po perorálnom podaní značeného dydrogesterónu sa priemerne 63% dávky vylučuje do moču. Celkový plazmatický klírens je 6,4 l/min. V priebehu 72 h je vylučovanie skončené. DHD je v moči prevažne vo forme konjugátu kyseliny glukurónovej.

- Linearita/nelinearita

Farmakokinetika jednej a opakovanej dávky je v rozmedzí dávok 2,5 až 10 mg lineárna. Porovnanie kinetiky 1 dávky a kinetiky opakovanej dávky poukazuje na to, že farmakokinetika dydrogesterónu a DHD sa následkom opakovaných dávok nemení. Ustálený stav sa dosiahol po 3 dňoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje, relevantné pre predpisujúceho lekára a cieľovú populáciu, ktoré by už neboli uvedené v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy

hypromelóza

kukuričný škrob

magnéziumstearát

koloidný oxid kremičitý bezvodý

Farbivá:

Opadry OY-6957 ružová:

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastenec (pre tablety estradiol 2 mg)

Opadry OY-02B22764 žltá:

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý(E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastenec (pre tabletu estradiol 2 mg/dydrogesterón 10 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľa

Veľkosť balenia:

28 filmom obalených tabliet

84 (3 x 28) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36, Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0341/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júla 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. februára 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2018