

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

femoston 1/10

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

femoston 1/10 obsahuje 14 bielych filmom obalených tabliet s obsahom 1 mg 17 β -estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 14 šedých filmom obalených tabliet s obsahom 1 mg 17 β -estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 10 mg dydrogesterónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Estradiol 1mg tableta:

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

Estradiol/dydrogesterón 1 mg/10 mg tableta:

Šedá 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.

Prevenia osteoporózy u postmenopauzálnych 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. Progestagén sa pridáva do liečby posledných 14 dní každého 28-dňového cyklu.

Počas prvých 14 dní 28-dňového cyklu sa užíva jedna biela tableta s obsahom 1mg estradiolu denne, v ďalších 14 dňoch sa užíva jedna šedá tableta s 1 mg estradiolu a s 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 1/10 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 venóznym 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 pectoris, infarkt myokardu).
- Akútne ochorenie pečene alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a výsledky hepatálnych testov sa nevrátili na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Precitlivosť 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 skriningovými 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 1/10, 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:

- žltacka alebo zhoršenie pečeňových funkcií;
- významné zvýšenie tlaku krvi;
- nový výskyt bolesti 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 progestagén u cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci pre 28 dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom + progestagénom 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

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén - progestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogénom - progestagénom

- Randomizované, placebom kontrolované štúdie Women's Health Initiative study (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén - progestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) 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 nižšie ako riziko, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombináciu estrogén + progestagén (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho použitia HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

HSL, najmä liečba kombináciou estrogén-progestagén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologické odhalenie 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).

Venóznym 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/m²), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikózných 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 skrining po starostlivom vysvetlení jeho obmedzení (pri skriningu 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. defícia 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 + progestagén alebo HSL iba s obsahom estrogénu, nevyplýval žiadny dôkaz o ochrannom účinku HSL v prevencii infarktu myokardu u žien s alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogén + progestagén

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovanej HSL estrogén + progestagén je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, počet ďalších prípadov CAD vyvolaných liečbou estrogén-progestagén 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 + progestagén 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.
- Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného alebo získaného angioedému.
- 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 živicom 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 novej demencie u žien, ktoré začínajú užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.
- Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Táto liečba kombináciou estrogénu a progestagénu nie je antikoncepciou.

Zvýšenia ALT

Počas klinických skúšaní s kombinovaným režimom proti vírusu hepatitídy C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvírom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC, combined hormonal contraceptive), významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Okrem toho sa u pacientov liečených glekaprevírom/pibrentasvirom pozorovalo zvýšenie ALT aj u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC. Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol,

ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť. Pozri časť 4.5.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinnosť estrogénov a progestagénov 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 progestagénov.
- 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 progestagénov 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.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény, avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

femoston 1/10 nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby femostonom 1/10, 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 1/10 sa nepodáva v období dojčenia.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

femoston 1/10 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 ($\geq 1/10$), častý ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej častý ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavý ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavý ($< 1/10\ 000$).

Triedy orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ 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 žltackou, 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	bolesť chrbta			

a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť a napätie prsníkov	poruchy menštruácie (vrátane postmenopauzálného 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/progestagén počas viac ako 5 rokov bolo hlásené až 2-násobne vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka.
- Zvýšené riziko pre ženy užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény je nižšie ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu - progestagénu.
- Výška rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebo kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Liečba kombináciou estrogén-progestagén			
50	13,3	1,6	8,0
*Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m ²) Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.			

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59)	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch

	rokov)*		
		HSL obsahujúca len estrogény	
50	26,6	1,3	7,1
		Liečba kombináciou estrogén-progestagén	
50	26,6	1,8	20,8

*Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)
Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

US WHI štúdie - odhadovaný nárast rizika karcinómu prsníka po 5-ročnej HSL			
Vekové rozpätie (roky)	Incidenca/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)*
CEE + MPA estrogén & progestagén‡			
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.			
*Štúdia WHI u žien bez maternice, u ktorých sa nepreukázalo zvýšené riziko rakoviny 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 skúšaníach pohybovalo v rozmedzí 5 až 55 ďalších diagnostikovaných prípadov/ 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu 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 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 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 samotný³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
p. o. estrogén+progestagén			
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+ progestagén vo veku vyššom ako 60 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej mozgovej príhody

Liečba s obsahom estrogénu samotného a kombinovaná liečba estrogén + progestagén 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 príhody⁴ 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/progestagénovou liečbou (vrátane kombinácie estradiol/dydrogesterón) (frekvencia nie je známa z dostupných údajov):

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

Estrogén-dependntná neoplázia, benígna aj malígna, napr. rakovina endometria, rakovina vaječníkov. Zväčšenie progestagén 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 pretrvávajúť aj po vysadení lieku.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Kĺče 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 **národného 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

17 β -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 1/10 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 76 % žien. Krvácanie zvyčajne začalo priemerne v 28. deň cyklu. Krvácanie z prieniku a/alebo špinenie sa vyskytlo u 23 % žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 15 % žien počas 10-12 mesiaca liečby. Amenorea (žiadne krvácanie alebo špinenie) sa vyskytla u 21 % cyklov počas prvého roku liečby.

Zmiernenie menopauzálnych symptómov bolo dosiahnuté počas prvých pár týždňov liečby.

- *Prevenia 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 meta-analýzy 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.

Zvýšenie BMD lumbálnej chrbtice užívaním femostonu 1/10 predstavovalo 5,2 % ± 3,8 % (priemer ± SD) a percento žien bez zmeny alebo zvýšenia BMD lumbálnej chrbtice bolo 93 %. femoston 1/10 mal vplyv aj na BMD bedrovej kosti.

Zvýšenie BMD po 2 rokoch liečby femostonom 1/10 predstavovalo 2,7 % ± 4,2 % (priemer ± SD) u krčka femuru, 3,5 % ± 5,0 % (priemer ± SD) u trochanteru a 2,7 % ± 6,7 % (priemer ± SD) u Wardovho trojuholníka. Percento žien, u ktorých po liečbe femostonom 1/10 ostala BMD v týchto troch bedrových oblastiach zachovaná alebo sa zvýšila, predstavovalo 67-78 %.

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}	21,5 (16,0)	-	-	-

(pg/ml)				
AUC _{0-τ} (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-τ} (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)	6,1 (6,3)
C _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (ng/ml)	13,9 (10,0)
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 hodín. 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 T_{max} medzi 0,5 a 2,5 hodiny. 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-t} (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-t} (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 hodín 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).

Hodnotenie environmentálneho rizika (Environmental risk assessment, ERA)

Tento liek môže predstavovať potencionálne riziko pre vodné životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátiť do lekárne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy
hypromelóza
kukuričný škrob
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Farbivá:

Opadry Y-1-7000 biela:
oxid titaničitý (E171)
hypromelóza
makrogol 400 (pre tablety estradiol 1mg)

Opadry II šedá 85F27664:
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec (pre tablety estradiol 1 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

Tento liek môže predstavovať potencionálne riziko pre vodné životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

56/0287/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022