

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna cihlově červená tableta obsahuje 2 mg estradiolum (jako estradiolum hemihydricum).

Jedna žlutá tableta obsahuje 2 mg estradiolum (jako estradiolum hemihydricum) a 10 mg dydrogesteronum.

Pomocná látka: laktóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

14 cihlově červených a 14 žlutých kulatých bikonvexních potahovaných tablet, na jedné straně vyraženo 379.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HRT) symptomů nedostatku estrogenu u žen po menopauze, u nichž se poslední menstruace dostavila minimálně před 6 měsíci.

Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy.

Starší populace

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

Estrogen je podáván kontinuálně. Progestagen se doplňuje na dobu posledních 14 dní každého 28denního cyklu, a to sekvenčním způsobem.

Léčba začíná jednou cihlově červenou tabletou denně po dobu prvních 14 dní a pokračuje jednou žlutou tabletou denně po zbývajících 14 dní, jak je označeno na 28denním kalendářním balení.

Přípravek Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg se má užívat kontinuálně, bez přerušení mezi jednotlivými baleními.

Při zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je třeba použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Obecně má sekvenční kombinovaná léčba začít přípravkem Femoston 1 mg + 1 mg/10 mg.

Podle klinické odpovědi pacientky může být dávkování dále upraveno.

Pacientky přecházející z jiného přípravku pro kontinuální sekvenční nebo cyklickou léčbu mají dokončit 28denní cyklus a pak přejít na přípravek Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg.

Pacientky přecházející z přípravku pro kontinuální kombinovanou léčbu mohou začít léčbu kdykoli.

Pokud pacientka vynechala jednu dávku, má ji vzít co možná nejdříve. Pokud uplynulo již více než 12 hodin, má léčba pokračovat další tabletou, aniž by se nahrazovala vynechaná tableta. Pravděpodobnost krvácení z průniku nebo špinění může být zvýšena.

Přípravek Femoston lze užívat nezávisle na příjmu potravy.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Femoston u pediatrické populace v indikaci hormonální substituční terapie a prevence osteoporózy.

4.3 Kontraindikace

- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogenně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Známé nebo suspektní progestagenně podmíněné novotvary (např. meningiom)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější či současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známá trombofilní porucha (např. deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4)
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily do normálu
- Porfýrie
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařská vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou mají hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních patientek.

Stavy vyžadující dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti nebo se zhoršil v průběhu těhotenství či předchozí hormonální léčby, je třeba pacientku bedlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou během léčby přípravkem Femoston zhoršit. Jedná se především o následující:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory estrogenně podmíněných tumorů, např. dědičná zátěž karcinomem prsu v první linii
- Hypertenze
- Porucha funkce jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním postižením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza.

Důvody pro okamžité vysazení léčby:

Léčbu je třeba vysadit v případě zjištění kontraindikací a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství.

Hyperplazie a karcinom endometria

- U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogeny podávají samostatně po delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelé samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšené po dobu minimálně 10 let.
- Cyklický přídatek progestagenu na dobu minimálně 12 dní v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.
- V prvních měsících léčby může dojít ke krvácení z průniku a špinění. Pokud ke krvácení z průniku nebo špinění dojde po určité době, kdy pacientka užívá léčbu, nebo pokud krvácení pokračuje po přerušení léčby, je třeba vyšetřit jeho příčinu, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative, (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví přibližně po 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Léčba samotným estrogenem

- V hodnocení WHI nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen, které absolvovaly hysterektomii a užívaly HRT obsahující samotný estrogen. Z observačních studií bylo převážně

zjištěno malé zvýšení rizika diagnózy karcinomu prsu, které je významně nižší, než riziko zjištěné u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem s progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus

- HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).
- U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).
- Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.
- Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.
- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch).
- Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.
- U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.
- Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily ihned, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

Ischemická choroba srdeční (CAD)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD, vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou, velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Samotný estrogen

Z randomizovaných, kontrolovaných hodnocení nebylo zjištěno žádné zvýšení rizika CAD u žen, které absolvovaly hysterektomii a které se léčí samotným estrogenem.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou, uplynuvší od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Další stavy

- Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba bedlivě sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby bedlivě sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triacylglycerolů v plasmě, což vedlo k pankreatitidě.
- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogeny zvyšují hladinu tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonu štítné žlázy v oběhu, měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 zůstávají nezměněny. Může dojít také ke zvýšení hladin dalších vazebných proteinů v séru, např. kortikosteroidy vázícího globulinu (CBG) a globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů, resp. pohlavních steroidů v oběhu. Koncentrace volných či biologicky aktivních hormonů se nemění. Může dojít i ke zvýšení hladin dalších proteinů v plasmě (angiotensinogen/reninový substrát, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje týkající se zvýšeného rizika pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.
- Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbcí glukózy a galaktózy nemají tento lék užívat.

Tato kombinace estrogenů s progestagenem není antikoncepční.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny.

Účinnost estrogenů a progestagenů může být zhoršena

- Metabolismus estrogenů a progestagenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory CYP450 3A4, A5, A7, vykazují naopak indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony.
- Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů cestou CYP450 3A4.
- Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

Vliv HRT s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky společně.

Estrogeny mohou zasahovat do metabolismu jiných léků:

Estrogeny samy o sobě mohou inhibovat aktivitu enzymů metabolizujících léky, patřících do skupiny CYP450, a to cestou kompetitivní inhibice. To je třeba zvážit zvláště u substrátů s úzkým terapeutickým indexem, jako je

- takrolimus a cyklosporin A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- teofylin (CYP450 1A2).

Klinicky to může vést ke zvýšení hladin příslušných látek v plasmě až do toxických koncentrací. Proto může být potřeba pečlivé sledování po delší období a nutnost snížení dávek takrolimu, fentanylu, cyklosporinu A a teofylinu.

Další interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s nebo bez dasabuvirem, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Femoston není v těhotenství indikován. Pokud během léčby přípravkem Femoston žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit.

Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogeny-progestageny neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky. Pro kombinaci estradiol/dydrogesteron nejsou k dispozici žádné odpovídající údaje o použití u těhotných žen.

Kojení

Přípravek Femoston není indikován v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Femoston nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientek léčených kombinací estradiol/dydrogesteron v klinických studiích byly bolest hlavy, bolest břicha, bolest/citlivost prsů a bolest zad.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v níže uvedených frekvencích při klinických hodnoceních (n=4929):

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000
Infekce a infestace		vaginální kandidózy		
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované			zvětšení velikosti leiomyomů	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Psychiatrické poruchy		deprese, nervozita	ovlivnění libida	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna, poruchy rovnováhy		
Srdeční poruchy				srdeční infarkt
Cévní poruchy			žilní tromboembolismus*	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	nauzea, zvracení, plynatost		
Poruchy jater a žlučových cest			změny jaterních funkcí, občas se žloutenkou, astenií nebo nevolností a bolestí břicha, choroby žlučníku	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		alergické kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka, svědění)		angioedém, cévní purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolest zad			
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Bolest/citlivost prsů,	Menstruační poruchy (včetně postmenopauzálního špinění, metroragie, menoragie, oligo-/amenorey, nepravidelné menstruace, dysmenorey), bolest v oblasti pánve, cervikální výtok	zvětšení prsů, premenstruační syndrom	

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenické stavy (astenie, únava, nevolnost), periferní edém		
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti	

* další informace viz níže

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnózy karcinomu prsu.
- Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4)
- Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií (MWS).

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období* (50-54 let)*	Poměr	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období (95%CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50-65	1,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			
50-65	13,3	1,6	8,0
*Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²) Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Odhad dodatečného rizika vzniku rakoviny prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50-59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT, po desetiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
*Odvozeno ze základní incidence karcinomu prsu v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²) Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Americká studie WHI studie – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95%CI)
-----------------------	--	---------------------	---

		Samotné estrogény (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Estrogen + progestagen (CEE+MPA)‡	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1 000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT.

U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika karcinomu endometria v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1 000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii Million Women Study nevyšlo riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v následující tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen*¹			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

Riziko ischemické choroby srdeční (CAD)

Riziko vzniku ischemické choroby srdeční u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

*¹ Studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody*² při pětiletém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem (včetně estradiolu/dydrogesteronu):

Neoplasmata benigní, maligní a nespecifikovaná

Estrogenně podmíněná neoplasmata, jak benigní, tak maligní, např. karcinom endometria, karcinom vaječníků. Zvětšení velikosti progestageně podmíněných novotvarů (např. meningiomu).

Poruchy krve a lymfatického systému

Hemolytická anémie

Poruchy imunitního systému

Systémový lupus erythematos

Poruchy metabolismu a výživy

Hypertriacylglycerolemie

Poruchy nervového systému

Pravděpodobnost demence, chorea, exacerbace epilepsie

Oční poruchy

Změny zakřivení rohovky (strmost), nesnášenlivost kontaktních čoček

Cévní poruchy

Arteriální tromboembolismus

Gastrointestinální poruchy

Pankreatitida (u žen s preexistující hypertriacylglycerolemií)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Erythema multiforme, erythema nodosum, chloasma nebo melasma, které mohou přetrvávat i po přerušení léčby.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Křeče nohou

Poruchy ledvin a močových cest

Inkontinence moči

*² Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů
Fibrocystické změny prsů, eroze děložního hrdla

Vrozené, familiární a genetické vady
Zhoršená porfyrie

Vyšetření
Celkové zvýšení hladiny hormonů štítné žlázy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Jak estradiol, tak dydrogesteron jsou látky s nízkou toxicitou. Při předávkování se mohou objevit příznaky jako nauzea, zvracení, citlivost prsů, poruchy rovnováhy, bolest břicha, ospalost/únava a krvácení z vysazení. Je nepravděpodobné, že by bylo třeba nějaké specifické symptomatické léčby. Toto platí i pro předávkování u dětí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny a estrogeny, sekvenční přípravky. ATC kód: G03FB08

Estradiol
Léčivá látka, 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky totožná s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky. Estrogeny zabírají ztrátu kostní hmoty po menopauze nebo ovariektomii.

Dydrogesteron
Dydrogesteron je perorálně účinný progestagen, který má aktivitu srovnatelnou s parenterálně podaným progesteronem. Vzhledem k tomu, že estrogeny podporují růst endometria, samotné estrogeny zvyšují riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidáním progestagenu se u žen, které neabsolvovaly hysterektomii, značně snižuje riziko vzniku hyperplazie endometria vyvolané estrogenem.

Informace z klinických hodnocení

- Zmírnění symptomů vyvolaných nedostatkem estrogenů a profily krvácení
 - Zmírnění menopauzálních příznaků bylo dosaženo během prvních týdnů léčby
- Pravidelné krvácení z vysazení nastalo u 89 % žen a v průměru trvalo 5 dní. Krvácení z vysazení obvykle započalo průměrně 28. den cyklu. Krvácení z průniku nebo špinění se objevilo u 22 % žen v průběhu prvních tří měsíců léčby a u 19 % žen během 10.-12. měsíce léčby. Amenorea (absence krvácení a špinění) byla přítomna ve 12 % cyklů během prvního roku léčby.

- **Prevence osteoporózy**
Deficience estrogenu v menopauze souvisí se zvyšující se kostní přestavbou a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenu na hustotu kostního materiálu závisí na dávce. Zdá se, že ochrana je účinná do té doby, dokud trvá léčba. Po vysazení HRT dochází ke ztrátě kostní hmoty v podobné míře jako u neléčených žen. Výsledky studie WHI a meta-analizovaných studií ukazují, že aktuální užívání HRT, samostatně či v kombinaci s progestagenem - podávané převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a jiných osteoporotických fraktur. HRT může také předcházet vzniku zlomenin u žen s nízkou kostní denzitou nebo s diagnózou osteoporózy, ale průkazy tohoto jsou omezené.

Po dvou letech léčby přípravkem Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg činilo zvýšení hustoty kostního materiálu (BMD) v bederní páteři $6,7 \% \pm 3,9 \%$ (střední hodnota $\pm$ SD). Podíl žen, jejichž hodnota BMD v bederní oblasti zůstala zachována nebo se zvýšila během léčby, představoval 94,5 %.

Přípravek Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg měl dále vliv na BMD v oblasti kyčle.

Zvýšení po dvou letech léčby přípravkem Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg činilo $2,6 \% \pm 5,0 \%$ (střední hodnota $\pm$ SD) v oblasti krčku femuru, $4,6 \% \pm 5,0 \%$ (střední hodnota $\pm$ SD) v oblasti trochanteru a $4,1 \% \pm 7,4 \%$ (střední hodnota $\pm$ SD) v oblasti Wardova trojúhelníku.

Podíl žen, jejichž hodnota BMD ve 3 kyčelních oblastech zůstala zachována nebo se zvýšila během léčby přípravkem Femoston 2 mg + 2 mg/10 mg, představoval 71-88 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

Absorpce

Absorpce estradiolu závisí na velikosti částic, mikronizovaný estradiol je z trávicího ústrojí rychle vstřebáván.

Následující tabulka ukazuje průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů estradiolu (E2), estronu (E1) a estronsulfátu (E1S) v rovnovážném stavu pro každou dávku mikronizovaného estradiolu. Údaje jsou uvedeny jako průměr (SD).

Estradiol 2 mg				
Parametry	E2	E1	Parametry	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} (pg/ml)	5,7 (5,9)
C _{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C _{av} (pg/ml)	13,1 (9,4)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	307,3 (224,1)

Distribuce

Estrogeny mohou být přítomny buď nevázané, nebo vázané. Přibližně 98-99 % dávky estradiolu se váže na plasmatické proteiny, z čehož přibližně 30-52 % na albumin a přibližně 46-69 % na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG).

Biotransformace

Po perorálním podání podléhá estradiol rozsáhlé metabolizaci. Hlavní nekonjugovaný metabolit je estron a konjugovaný metabolit je estronsulfát. Tyto metabolity mohou přispět k účinku estrogenu, buď přímo, nebo po přeměně na estradiol. Estronsulfát může podléhat enterohepatální cirkulaci.

Eliminace

Močí se vylučují převážně glukuronidy estronu a estradiolu. Eliminační poločas se pohybuje mezi 10-16 hodinami.

Estrogeny přecházejí do mléka kojících matek.

Linearita/nelinearita

Po denním perorálním podávání přípravku Femoston jsou rovnovážné koncentrace estradiolu dosaženy asi po pěti dnech.

Obecně se zdá, že rovnovážné koncentrace jsou dosaženy během 8 až 11 dní podávání.

Dydrogesteron

Absorpce

Po perorálním podání je dydrogesteron rychle absorbován. T_{max} se pohybuje mezi 0,5 až 2,5 hodinami. Absolutní biologická dostupnost dydrogesteronu (perorální dávka 20 mg oproti 7,8 mg intravenózní infúzi) je 28 %.

Následující tabulka uvádí průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů dydrogesteronu (D) a dihydrodydrogesteronu (DHD) v ustáleném stavu. Údaje jsou uvedeny jako průměr (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
Parametry	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)

Distribuce

Po intravenózním podání dydrogesteronu je rovnovážný distribuční objem přibližně 1400 l. Dydrogesteron a DHD se z více než 90 % váží na plasmatické proteiny.

Biotransformace

Po perorálním podání je dydrogesteron rychle metabolizován na DHD. Vrcholové hladiny hlavního aktivního metabolitu 20 α -dihydrodydrogesteronu (DHD) jsou dosaženy asi 1,5 hodiny po podání dávky. Plasmatické hladiny DHD jsou podstatně vyšší než u mateřské látky. Poměr AUC u DHD a dydrogesteronu je 40, poměr C_{max} u těchto látek je 25. Průměrný terminální poločas dydrogesteronu je 5-7 hodin a u DHD je 14-17 hodin. Společným charakteristickým rysem všech metabolitů je zachování 4,6-dien-3-on konfigurace mateřské sloučeniny a absence 17 α -hydroxylace. To vysvětluje absenci estrogeních a androgeních účinků dydrogesteronu.

Eliminace

Průměrně 63 % perorálně podané dávky značeného dydrogesteronu se vyloučí močí. Celková plasmatická clearance je 6,4 l/min. Úplná eliminace nastane během 72 hodin. DHD je v moči přítomný hlavně jako konjugát kyseliny glukuronové.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika po jednorázovém a opakovaném podávání je lineární při rozmezí perorálních dávek 2,5 až 10 mg. Srovnání kinetiky po jednorázovém a opakovaném podávání ukazuje, že farmakokinetika dydrogesteronu a DHD se po opakovaném podávání nemění. Rovnovážený stav byl dosažen po 3 dnech léčby.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Další předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti u cílové populace, kromě informací již obsažených v jiných bodech Souhrnu údajů o přípravku (SPC), mající význam pro předepisujícího lékaře, nejsou k dispozici.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA):

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Nepoužitý léčivý přípravek nevyhazujte do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy

hypromelóza

kukuřičný škrob

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát.

Potahová soustava:

Cihlově červené tablety (2 mg estradiolu):

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

černý oxid železitý (E172)

žlutý oxid železitý (E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastek.

Žluté tablety (2 mg estradiolu a 10 mg dydrogesteronu):

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

hypromelóza

makrogol 400

mastek.

6.2 Inkombatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al-blistry

Obsah balení:

1 x 28 potahovaných tablet

3 x 28 potahovaných tablet

Všechny velikosti balení nemusí být na trhu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Nepotřebné léčivé přípravky nesmějí být likvidovány do odpadních vod nebo domácího odpadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 8. 2024

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

Od 1. 9. 2024

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, DO1 YE64
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

54/114/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 7. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2024