

Sp. zn. sukls61989/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje estradiolum hemihydricum (odpovídá estradiolum 0,5 mg) a dydrogesteronum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 117,4 mg
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté, bikonvexní tablety, označené na jedné straně 379 (průměr 7 mm).

Žluté tablety 0,5/2,5 mg.

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 12 měsíci.

Zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg je kontinuální kombinovaná hormonální substituční terapie pro perorální použití.

Estrogen a progestagen se podávají každý den bez přerušení.

Dávka je jedna tableta denně po dobu 28denního cyklu.

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg se užívá kontinuálně, bez přestávky 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).

Kontinuální kombinovaná léčba může být zahájena přípravkem Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg, a to v závislosti na délce doby, která uplynula od menopauzy a na závažnosti symptomů. Ženy v přirozené menopauze nemají zahájit léčbu přípravkem Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg dříve, než nejméně za 12 měsíců po poslední přirozené menstruaci. U žen s chirurgicky vyvolanou menopauzou může začít léčba okamžitě.

V závislosti na klinické odpovědi pacientky může být dávkování dále upraveno.

Pacientky, které přecházejí z jiné kontinuální sekvenční nebo cyklické léčby, mají dokončit 28denní cyklus a pak přejít na přípravek Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg.

Pacientky, které přecházejí z jiné kontinuální kombinované léčby, mohou zahájit 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 užila vynechaná tableta. Pravděpodobnost krvácení z průniku nebo špinění může být zvýšena.

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg může být užíván bez ohledu na příjem potravy.

Pediatrická populace:

Pro užívání přípravku Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg u pediatrické populace neexistuje relevantní indikace.

4.3 Kontraindikace

- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. karcinom endometria)
- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo současný žilní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Známé trombofilní poruchy (např. deficiencie 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 k normálním hodnotám
- Porfyrie
- Známá hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí by měla 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) by se mělo 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 by měly 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 pacientek.

Stavy, které vyžadují dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv z následujících stavů, nebo se vyskytl v minulosti a/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 mini 0,5 mg/2,5 mg 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 ke karcinomu prsu z první linie
- Hypertenze
- Porucha činnosti jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním poškozením nebo bez něj
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza
- Meningiom.

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 uživatelů 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 přírůstek 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-progestagenní 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 nižší, než riziko zjištěné u patientek 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 až 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 patientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto patientek 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 by se neměla 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. Patientky 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).

Choroba věnčitých tepen (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, uplynulou 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

- Estrogény mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba pozorně sledovat pacientky trpící srdeční či renální dysfunkcí.
- Ženy s preexistující hypertriglyceridemií je třeba v průběhu estrogenové či hormonální substituční léčby pozorně sledovat, neboť při estrogenové léčbě pacientek s tímto stavem byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plasmě, což vedlo k pankreatitidě.
- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogény 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 sloupcovou metodou 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-1-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 malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tato kombinace estrogenu s progestagenem není antikoncepce.

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, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony.
- Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.
- Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

Účinek 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. Přestože 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 současně.

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 pětinasobek 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

Těhotenství

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit.

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

Kojení

Přípravek Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg není indikován během kojení.

Fertilita

Přípravek Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg není indikován během fertilního období.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a/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).

*Nežádoucí účinky hlášené spontánně, které nebyly pozorovány při klinickém hodnocení, měly frekvenci „vzácné“:

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	Príznaky připomínající cystitidu	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené			Vzrůst velikosti leiomyomů	
Poruchy krve a lymfatického systému				Hemolytická anemie*
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Psychiatrické poruchy		Deprese, nervozita	Ovlivnění libida	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna, závrať		Meningiom*
Poruchy oka				Změny zakřivení rohovky (strmost)*, nesnášenlivost kontaktních čoček*
Srdeční poruchy				Infarkt myokardu
Cévní poruchy			Žilní tromboembolismus, hypertenze, periferní cévní onemocnění, varikózní žíly	Cévní mozková příhoda*
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Nauzea, zvracení, břišní distenze (včetně flatulence)	Dyspepsie	

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
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální jaterní funkce, občas se žloutenkou, astenií nebo malátností a bolestí břicha, onemocnění žlučníku	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergické kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka, pruritus)		Angioedém, vaskulární purpura, erythema nodosum*, chloasma nebo melasma, které mohou přetrvávat i po přerušení léčby*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad			Křeče dolních končetin*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest/citlivost prsů	Menstruační poruchy (včetně postmenopauzálního špinění, metroragie, menoragie, oligo-/amenorey, nepravidelné menstruace, dysmenorey), bolest v pánvi, cervikální výtok	Zvětšení prsů, premenstruační syndrom	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenické stavy (astenie, únava, malátnost), periferní edém		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	

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 vzniku rakoviny prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT, po pětiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			
50	-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 – Dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání

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

*Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

‡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 nezvýšilo 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 až 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 estrogen³			
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 choroby věnčitých tepen (CAD)

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

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 příhody⁴ 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)

³ Studie u žen bez dělohy

⁴ Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené:

Estrogenně podmíněná neoplasmata, jak benigní, tak maligní, např. karcinom endometria, karcinom vaječníků. Zvětšení velikosti meningiomu.

Poruchy imunitního systému:

Systémový lupus erythematosus

Poruchy metabolismu a výživy:

Hypertriglyceridemie

Poruchy nervového systému:

Pravděpodobná demence, chorea, exacerbace epilepsie

Cévní poruchy:

Arteriální tromboembolismus

Gastrointestinální poruchy:

Pankreatitida (u žen s preexistující hypertriglyceridemií)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme

Poruchy ledvin a močových cest:

Inkontinence moči

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Fibrocystické onemocnění 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, závratě, bolest břicha, ospalost/únava a krvácení z vysazení. Je nepravděpodobné, že by bylo třeba nějaké specifické nebo symptomatické léčby.

Toto platí i pro předávkování u dětí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Genitourinární systém a pohlavní hormony, progestiny a estrogenery, fixní kombinace. ATC kód: G03FA14

Estradiol

Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol, je chemicky i biologicky totožná s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky.

Dydrogesteron

Dydrogesteron je perorálně účinný progestagen, který má aktivitu srovnatelnou s parenterálně podaným progesteronem.

Vzhledem k tomu, že estrogenery podporují růst endometria, samotné estrogenery zvyšují riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidáním progestagenu se u žen, které neabsolvovaly hysterektomii, značně snižuje riziko vzniku hyperplazie endometria vyvolané estrogenerem.

Informace z klinických hodnocení

- Zmírnění symptomů vyvolaných nedostatkem estrogenu a profily krvácení
- Zmírnění menopauzálních příznaků bylo dosaženo během prvních týdnů léčby

Při užívání přípravku Femoston mini 0,5 mg/2,5 mg bylo patrné statisticky významné snížení středně závažných až závažných návalů horka oproti placebu, a to od 4. týdne dále. Počet středně závažných až závažných návalů horka dále klesal až do konce léčebného období ve 13. týdnu.

Ve dvou studiích byla pozorována amenorea (žádné krvácení ani špinění) u 91 % a 88 % žen v 10.-12. měsíci léčby. Nepravidelné krvácení nebo špinění se objevilo u 10 % a 21 % žen během prvních tří měsíců léčby a u 9 % a 12 % v 10.-12. měsíci léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol

- Absorpce:

Absorpce estradiolu závisí na velikosti částic: mikronizovaný estradiol se z trávicího ústrojí rychle vstřebává.

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 0,5 mg				
Parametry	E2	E1	Parametry	E1S
C _{max} (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (ng/ml)	6,98 (3,32)
C _{min} (pg/ml)	-	-	-	-
C _{av} (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC _{0-τ} (pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

- **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.

- **Dávka v závislosti na čase:**

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 rovnovážném stavu. Údaje jsou uvedeny jako průměr (SD).

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

- **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 k 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 17α-hydroxylace. To vysvětluje absenci estrogenních a androgenních účinků dydrogesteronu.

- **Eliminace:**

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

- Dávka v závislosti na čase:

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. Rovnovážný 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 (SmPC), 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 vrstva:

makrogol 3350

polyvinylalkohol

mastek

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kalendářní balení obsahující 28, 84 (3 x 28) nebo 280 (10 x 28) potahovaných tablet v PVC/Al blistrech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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.

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

56/434/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 6. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2024