

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Femoston mini, 0,5 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 0,5 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego i 2,5 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 117,4 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągła, dwuwypukła, z wytłoczonym napisem „379” po jednej stronie (wymiar tabletki: 7 mm).
Żółte tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w przypadku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, to znaczy u kobiet, u których od ostatniej miesiączki upłynęło przynajmniej 12 miesięcy.

Brak jest dostatecznych danych dotyczących leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Femoston mini jest produktem leczniczym do stosowania doustnego w ciągłej złożonej HTZ.

Estrogen i progestagen są podawane każdego dnia, bez przerw w stosowaniu.

Należy przyjmować 1 tabletkę produktu leczniczego na dobę w cyklu 28-dniowym.

Leczenie produktem leczniczym Femoston mini powinno być prowadzone bez przerw w stosowaniu.

Należy zalecić stosowanie najmniejszej, skutecznej dawki produktu leczniczego tak długo jak to będzie konieczne (patrz także punkt 4.4).

Leczenie metodą ciągłą złożoną można rozpocząć stosując produkt leczniczy Femoston mini w zależności od czasu, który upłynął od ostatniej miesiączki oraz od nasilenia objawów. Leczenie produktem leczniczym Femoston mini może być rozpoczęte u kobiet po naturalnej menopauzie, ale nie wcześniej niż 12 miesięcy po ostatnim naturalnym krwawieniu miesięcznym. W przypadku menopauzy indukowanej chirurgicznie leczenie można rozpocząć natychmiast.

Następnie dawkowanie można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej.

U pacjentek, u których następuje zmiana metody leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego metodą ciągłą sekwencyjną lub cykliczną, należy zakończyć 28-dniowy cykl leczenia i następnie rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Femoston mini.

U pacjentek, u których następuje zmiana leczenia z produktu leczniczego stosowanego metodą ciągłą złożoną, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć dawkę zwykle stosowaną tak szybko jak to możliwe. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin należy przyjąć kolejną tabletkę o wyznaczonej porze, bez przyjmowania pominiętej tabletki. W takim przypadku może zwiększyć się prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub plamienia.

Femoston mini może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dzieci i młodzież:

Produkt leczniczy Femoston mini nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- występowanie w przeszłości, rozpoznane lub uzasadnione podejrzenie występowania raka piersi
- rozpoznane lub uzasadnione podejrzenie występowania estrogenozależnych nowotworów złośliwych (np. rak *endometrium*)
- niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych
- nieleczony rozrost *endometrium*
- przebyta lub występująca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- znane zaburzenia zakrzepowe (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny patrz punkt 4.4.)
- przebyta niedawno lub występująca obecnie zakrzepica tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- przebyta lub występująca obecnie ostra choroba wątroby w wywiadzie, do czasu powrotu do normy testów czynnościowych wątroby
- porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ w leczeniu objawów menopauzy powinna być rozpoczynana jedynie wtedy, gdy objawy te powodują pogorszenie jakości życia. Zawsze powinno się rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem. Oceny takiej powinno się dokonywać przynajmniej raz w roku, a terapia powinna być kontynuowana, tak długo jak korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Istnieje niskie ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka u tych kobiet może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Wywiad i badanie przedmiotowe i (lub) monitorowanie leczenia

Przed pierwszym lub ponownym zastosowaniem HTZ należy dokładnie przeprowadzić wywiad dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Wskazane jest badanie przedmiotowe (w tym narządów miednicy i piersi) w celu potwierdzenia wskazań i zidentyfikowania przeciwwskazań lub stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych, których częstotliwość powinna być uzależniona od indywidualnych potrzeb pacjentki. Pacjentki powinny być poinformowane, jakie zmiany w zakresie gruczołów sutkowych wymagają zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce (patrz poniżej „Rak piersi”). Badania, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, powinny być wykonywane zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjentek.

Stany wymagające szczególnego nadzoru

Pacjentka powinna być obserwowana szczególnie starannie, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie, miał miejsce w przeszłości i (lub) ulegał pogorszeniu w okresie ciąży albo prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Należy pamiętać, że Femoston mini może spowodować ponowne pojawienie się lub pogorszenie tych stanów, do których w szczególności należą:

- mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza
- czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej)
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa
- nadciśnienie tętnicze
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- cukrzyca ze zmianami lub bez zmian naczyniowych
- kamica żółciowa
- migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- toczeń rumieniowaty układowy
- rozrost *endometrium* w wywiadzie (patrz niżej)
- padaczka
- astma
- otoskleroza
- oponiak

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań, jak również w poniższych stanach:

- żółtaczkę lub pogorszenie się czynności wątroby
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego
- pojawienie się bólów głowy o typie migrenowym
- ciąża.

Rozrost i rak *endometrium*

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu *endometrium* i rozwoju raka *endometrium* ulega zwiększeniu, gdy przez dłuższy okres czasu są stosowane same estrogeny. Odnotowany wzrost ryzyka raka *endometrium* jest od 2 do 12-krotnie większy u kobiet stosujących same estrogeny niż u niestosujących i zależy od czasu trwania terapii i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może być zwiększone przez okres przynajmniej 10 lat.

- U kobiet z zachowaną macicą cykliczne dodanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w miesiącu w cyklu 28 dniowym lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej może zapobiegać zwiększeniu ryzyka związanego z HTZ z zastosowaniem samych estrogenów.

- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić czasami krwawienia oraz plamienia śródcykliczne. Jeśli krwawienia lub plamienia pojawią się w późniejszym okresie lub nie ustąpią mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę obejmującą biopsję *endometrium* w celu ustalenia przyczyny krwawień i wykluczenia nowotworu *endometrium*.

Rak piersi

Dane wskazują na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ i prawdopodobnie również samych estrogenów w HTZ, co jest zależne od czasu trwania HTZ.

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa:

- Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (ang. Women's Health Initiative, WHI) i obserwacje epidemiologiczne są zgodne co do występowania zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet stosujących HTZ metodą skojarzoną estrogenowo-progestagenową, które pojawia się po około 3 latach leczenia (patrz punkt 4.8).

Terapia samymi estrogenami:

- Badanie WHI nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących same estrogeny w HTZ. Badania epidemiologiczne w większości wykazały małe zwiększenie ryzyka raka piersi. Jest ono znacznie mniejsze niż ryzyko dotyczące pacjentek stosujących terapię skojarzoną estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

Wzrost ryzyka jest widoczny w ciągu pierwszych kilku lat leczenia, ale powraca do wartości wyjściowych po kilku (najpóźniej pięciu) latach od zakończenia leczenia.

HTZ, szczególnie obejmująca skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową, prowadzi do wzrostu gęstości radiologicznej obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi w badaniu radiologicznym.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. pojawienia się zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu jest największe w czasie pierwszego roku leczenia (patrz punkt 4.8).
- U pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko ŻChZZ jest zwiększone. HTZ dodatkowo zwiększa to ryzyko. HTZ w tej grupie pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Ogólnie uznawane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje chirurgiczne, przedłużone unieruchomienie, otyłość (BMI>30 kg/m²), ciąża, połów, toczeń rumieniowaty układu i rak. Brak jednoznacznej opinii dotyczącej możliwej roli żyłaków w zwiększaniu ryzyka wystąpienia ŻChZZ.
Jak u wszystkich pacjentów po przebytych operacjach należy zachować środki profilaktyczne, mogące zapobiec rozwojowi ŻChZZ. Zleca się czasowe wstrzymanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed planowaną operacją i następującym po niej przedłużonym unieruchomieniem. Nie należy ponownie rozpocząć leczenia do czasu powrotu pacjentki do pełnej aktywności.
- U kobiet, u których nie wystąpiła ŻChZZ, ale wystąpiła w młodym wieku u krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa można zaproponować badanie przesiewowe po dokładnym rozważeniu jego ograniczeń (badanie przesiewowe ujawnia tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe zostaną stwierdzone na podstawie występowania obciążeń rodzinnych lub zaburzenie to określane jest jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C, lub kombinacja tych zaburzeń).
- U kobiet stosujących przewlekłe przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem HTZ.
- Wystąpienie ŻChZZ po rozpoczęciu stosowania HTZ wymaga przerwania leczenia. Pacjentka powinna być powiadomiona o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym natychmiast, gdy pojawią się objawy mogące wskazywać na możliwość choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

Wyniki randomizowanych kontrolowanych placebo badań nie potwierdziły korzystnego wpływu terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej lub terapii wyłącznie estrogenami na profilaktykę zawału serca u kobiet z lub bez choroby wieńcowej.

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa:

Podczas leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego względne ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone. Ponieważ bezwzględne ryzyko choroby wieńcowej jest silnie uzależnione od wieku, ilość dodatkowych zachorowań na chorobę wieńcową z powodu stosowania leczenia skojarzonego estrogenowo-progestagenowego jest bardzo mała u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

Terapia wyłącznie estrogenami:

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania wykazały brak zwiększenia ryzyka choroby wieńcowej u kobiet z usuniętą macicą stosujących same estrogeny.

Udar niedokrwienny mózgu

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa oraz samymi estrogenami wiąże się ze zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu do 1,5-krotnie. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem lub czasem, który upłynął od menopauzy. Jednakże, ponieważ bezwzględne ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany kliniczne

- Z uwagi na retencję płynów powodowaną przez estrogeny, pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają szczególnego nadzoru.
- Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertrójglicydemią, u których prowadzona jest hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego nadzoru. Istnieją pojedyncze doniesienia wystąpienia zapalenia trzustki u tych pacjentek w następstwie znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów pod wpływem leczenia.
- Estrogeny powodują zwiększenie aktywności globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia ogólnej aktywności hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem (PBI), T4 (metodą kolumnową albo radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem zwiększonej aktywności TBG jest zmniejszenie wychwytu T3 na żywicy. Aktywność wolnej T4 i wolnej T3 nie ulega zmianie. Zwiększać może się aktywność innych białek wiążących obecnych we krwi, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co będzie prowadziło do zwiększenia stężenia we krwi odpowiednio: kortykosteroidów i hormonów płciowych. Aktywność hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie nie ulega zmianie. Zwiększone mogą być aktywności innych białek osocza (substratu dla angiotensyny, reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody o zwiększonym ryzyku otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą skojarzoną lub HTZ samymi estrogenami w wieku powyżej 65 lat.
- Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Estrogen i progestagen, które zawiera produkt leczniczy nie działają antykoncepcyjnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Skuteczność stosowania estrogenów i progestagenów może ulec zmianie:

- Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec przyspieszeniu w warunkach jednoczesnego stosowania substancji indukujących aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie produktów leczniczych, w szczególności enzymów cytochromu P₄₅₀, takich jak produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) i przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).
- Rytonawir i nelfinawir pomimo, że znane są jako silne inhibitory, to stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.

- Produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizm estrogenów i progestagenów.
- Skutkiem klinicznym zwiększonego metabolizmu estrogenów i progestagenów może być ich słabsze działanie i zmiana częstotliwości i nasilenia krwawień z dróg rodnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Femoston mini nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu leczniczego Femoston mini, leczenie należy natychmiast przerwać. Nie ma wystarczających danych o stosowaniu estradiolu z dydrogesteronem u kobiet w ciąży. Wyniki większości dotychczas opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących nieumyślnego narażenia płodu na podawanie estrogenów z progestagenami w okresie ciąży nie wykazały działania teratogennego lub toksycznego na płód.

Karmienie piersią

Femoston mini jest niewskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Femoston mini jest niewskazany w okresie reprodukcyjnym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Femoston mini nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentek leczonych estradiolem z dydrogesteronem w badaniach klinicznych są: bóle głowy, bóle brzucha, ból i tkliwość piersi oraz bóle pleców.

Następujące działania niepożądane obserwowano w czasie badań klinicznych (n=4929), z częstością przedstawioną poniżej. *Działaniom niepożądanym pochodzącym ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nie występującym w badaniach klinicznych, przypisano częstość „rzadko”:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) |
|--|-----------------------|--------------------------|--|-------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | kandydoza pochwy | objawy przypominające zapalenie pęcherza moczowego | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | zwiększenie wymiarów mięśniaka gładkokomórkowego | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | anemia hemolityczna* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | nadwrażliwość | |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja, nerwowość | zmiana libido | |
| Zaburzenia | bóle głowy | migrena, zawroty | | oponiak* |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) |
|--|------------------------------|---|--|---|
| układu nerwowego | | głowy | | |
| Zaburzenia oka | | | | maceracja powodująca zmniejszenie promienia krzywizny rogówki*, nietolerancja soczewek kontaktowych* |
| Zaburzenia serca | | | | zawał serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | | żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze, choroba naczyń obwodowych, żylaki | udar mózgu* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | bóle brzucha | nudności, wymioty, wzdęcia (w tym wiatry) | niestrawność | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | zaburzenia czynności wątroby, niekiedy z żółtaczką, osłabieniem lub złym samopoczuciem i bólami brzucha, choroby pęcherzyka żółciowego | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | skórne reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, świąd) | | obrzęk naczynioruchowy, płamica naczyniowa, rumień guzowaty*, ostuda lub przebarwienia skórne, które mogą się utrzymywać po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | bóle pleców | | | kurcze kończyn dolnych* |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | bóle i (lub) tkliwość piersi | zaburzenia miesiączkowania (w tym płamienia postmenopauzalne, miesiączki acykliczne z przedłużonym krwawieniem, obfite miesiączki krwotoczne, zbyt rzadkie i (lub) brak miesiączki, nieregularne miesiączki, bolesne miesiączkowanie), bóle w obrębie miednicy, | powiększenie piersi, zespół napięcia przedmiesiączkowego | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) |
|---|-----------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|
| | | upławy | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | stany osłabienia (osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie), obrzęk obwodowy | | |
| Badania diagnostyczne | | zwiększenie masy ciała | zmniejszenie masy ciała | |

Ryzyko raka piersi

- Odnotowano do 2-krotny wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi, u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez okres dłuższy niż 5 lat.
- Jakikolwiek wzrost ryzyka u kobiet stosujących terapię wyłącznie estrogenową jest znacznie mniejszy niż ten obserwowany u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Ryzyko jest uzależnione od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Wyniki dużego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania WHI i dużego badania epidemiologicznego MWS są następujące:

Badanie MWS - szacunkowe dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia

| Przedział wieku (lata) | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet nigdy nie stosujących HTZ przez okres 5 lat ¹ | Współczynnik ryzyka # | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% CI) |
|---|---|-----------------------|---|
| HTZ wyłącznie estrogenowa | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Skojarzenie estrogenów i progestagenów | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |

#Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie się zwiększał wraz z wydłużaniem czasu trwania leczenia.
Uwaga: Ponieważ zapadalność na raka piersi różni się pomiędzy krajami Unii Europejskiej, ilość dodatkowych przypadków raka piersi zmieni się również proporcjonalnie.

Badanie WHI przeprowadzone w USA - dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia

| Przedział wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% CI) |
|--|---|------------------------------|---|
| CEE wyłącznie estrogen | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0) ² |
| CEE+MPA estrogen i progestagen‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡Jeżeli analizy były ograniczone do kobiet, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, nie było widocznego wzrostu ryzyka podczas 5 lat leczenia: po 5 latach leczenia ryzyko było większe niż u kobiet nie leczonych.

Ryzyko raka endometrium

¹ Na podstawie wskaźnika zapadalności w krajach rozwiniętych.

² Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą
Ryzyko raka *endometrium* wynosi 5 przypadków na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą nie jest zalecane stosowanie HTZ samymi estrogenami, ponieważ powoduje to wzrost ryzyka raka *endometrium* (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania leczenia samymi estrogenami i dawki estrogenów wzrost ryzyka raka *endometrium* różni się w badaniach epidemiologicznych od 5 do 55 dodatkowych przypadków zdiagnozowanych na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia samym estrogenem przez przynajmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększeniu ryzyka. W badaniu MWS stosowanie przez 5 lat leczenia skojarzonego (metodą sekwencyjną lub ciągłą) nie zwiększyło ryzyka raka *endometrium* (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4.).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ jest związana z 1,3-3 krotnym wzrostem względnego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepowego zapalenia żył głębokich lub zatorowości płucnej. Stany te występują znacznie częściej w pierwszych 5 latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej wyniki badania WHI:

Badanie WHI - dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach leczenia

| Przedział wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|--|---|------------------------------|--|
| Wyłącznie estrogen, podanie doustne³ | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Skojarzenie estrogenu i progestagenu, podanie doustne | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 - 13) |

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie większe u pacjentek stosujących złożoną terapię HTZ estrogenowo-progestagenową, w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie terapii wyłącznie estrogenowej i terapii złożonej estrogenowo-progestagenowej jest związane z do 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone w czasie HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku i czasu trwania leczenia. Ryzyko bazowe jest silnie uzależnione od wieku. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększy się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

WHI - badania połączone - dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu⁴ po 5 latach stosowania

| Przedział wieku (lata) | Przypadki na 1000 | Współczynnik ryzyka i | Dodatkowe przypadki |
|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|

³ Badanie u kobiet bez macicy

⁴ brak rozróżnienia pomiędzy udarem z niedokrwienia i wylewem.

| | kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat | 95%CI | na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|-------|---|-----------------|--------------------------------|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1 - 1,6) | 3 (1-5) |

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem estrogenów i (lub) progestagenów:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:

Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak *endometrium*, rak jajnika.
Zwiększenie rozmiaru oponiaka.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Toczeń rumieniowaty układowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipertrójglicerydemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Możliwa demencja, płasawica, nasilenie epilepsji.

Zaburzenia naczyniowe:

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zapalenie trzustki (u kobiet z wcześniej występującą hipertrójglicerydemią).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Zmiany włóknisto-torbielowate piersi, nadżerki szyjki macicy.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:

Nasilenie porfirii.

Badania diagnostyczne:

Wzrost całkowitego stężenia hormonów tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zarówno estrogeny, jak i dydrogesteron są substancjami o małej toksyczności. W przypadku przedawkowania mogą pojawić się takie objawy, jak: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, bóle brzucha, senność i (lub) zmęczenie, krwawienia z odstawienia. Zwykle nie wymagają one leczenia swoistego lub objawowego.

Wyżej wspomniana informacja dotyczy również przypadków przedawkowania u dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu, kod ATC: G03FA14.

Estradiol

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia niedobory produkcji estradiolu u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Dydrogesteron

Dydrogesteron jest progestagenem czynnym po podaniu doustnym, mającym działanie porównywalne z progesteronem podawanym pozajelitowo.

Z uwagi na to, że estrogeny powodują rozrost *endometrium*, nie zrównoważona terapia estrogenowa powoduje zwiększenie ryzyka rozrostu *endometrium* i raka *endometrium*. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko zależnego od estrogenów rozrostu *endometrium* u kobiet z zachowaną macicą.

Informacje wynikające z badań klinicznych

- Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i krwawień
- Złagodzenie objawów menopauzalnych uzyskano podczas pierwszych tygodni leczenia

W czasie leczenia produktem leczniczym Femoston mini redukcja umiarkowanych do ciężkich uderzeń gorąca była statystycznie istotna w porównaniu z placebo po 4 tygodniach stosowania. Ilość umiarkowanych do ciężkich uderzeń gorąca zmniejszała się nadal aż do końca okresu leczenia w 13 tygodniu.

W dwóch badaniach obserwowano amenorrhea (brak krwawień i plamień) odpowiednio u 91% i 88% pacjentek, w 10-12 miesiącu leczenia. Nieregularne krwawienia i (lub) plamienia wystąpiły odpowiednio u 10% i 21% kobiet w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia i u 9% i 12% w 10 do 12 miesiącu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Estradiol

Wchłanianie

Wchłanianie estradiolu jest uzależnione od wielkości cząsteczek: estradiol zmikronizowany jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Poniższa tabela przedstawia średnie parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym estradiolu (E2), estronu (E1) i siarczanu estronu (E1S) dla każdej z dawek estradiolu zmikronizowanego. Dane zostały przedstawione jako wartości średnie odchylenia standardowego (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.godz./ml) | 516 (383) | 2959 (2135) | AUC _{0-τ} (ng.godz./ml) | 82,0 (42,6) |

Dystrybucja

Estrogeny mogą znajdować się zarówno w postaci niezwiązanej i związanej. Około 98 – 99% dawki estradiolu wiąże się z białkami osocza, z czego około 30 – 52% z albuminą i około 46 – 69% z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG).

Metabolizm

Po podaniu doustnym estradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany. Głównymi nieskoniugowanymi i skoniugowanymi metabolitami są estron i siarczan estronu. Metabolity te mogą wpływać na aktywność estrogenów, zarówno bezpośrednio lub po przemianie w estradiol. Siarczan estronu może podlegać krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Eliminacja

Główne metabolity wydalone z moczem to glukuronian estronu i estradiolu. Okres półtrwania wynosi od 10 do 16 godzin.

Estrogeny są wydzielane do mleka kobiet karmiących piersią.

Zależność dawki i czasu

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Femoston mini, stężenie estradiolu osiąga stan równowagi po około 5 dniach.

Zwykle stężenie osiąga stan równowagi dynamicznej w ciągu 8 do 11 dni przyjmowania produktu leczniczego.

- Dydrogesteron

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko wchłaniany z T_{max} wynoszącym od 0,5 do 2,5 godziny. Całkowita biodostępność dydrogesteronu (20 mg podane doustnie w porównaniu do 7,8 mg podanych we wlewie dożylnym) wynosi 28%.

Poniższa tabela przedstawia średnie parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym dydrogesteronu (D) i dihydrodydrogesteronu (DHD). Dane zostały przedstawione jako wartości średnie odchylenia standardowego (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) | - |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng.godz./ml) | 2,81 (1,09) | 90,4 (44,1) |

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dydrogesteronu objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 1400 l. Dydrogesteron i DHD są w ponad 90% związane z białkami osocza.

Metabolizm

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko metabolizowany do DHD. Największe stężenie głównego metabolitu 20 α -dihydrodydrogesteronu (DHD) osiągnięte jest 1,5 godziny po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Stężenie DHD w osoczu jest znacznie większe niż samego produktu leczniczego. Pole pod krzywą (AUC) dla DHD jest 40-krotnie większe niż dla dydrogesteronu, a stężenie maksymalne (C_{max}) jest 25-krotnie większe. Średnie okresy półtrwania dydrogesteronu i DHD wynoszą odpowiednio: od 5 do 7 oraz od 14 do 17 godzin. Wspólną cechą wszystkich opisywanych metabolitów jest zachowanie konfiguracji 4,6 dien-3-jeden substancji macierzystej i brak 17 α -hydroksylacji. To tłumaczy brak aktywności estrogenowej i androgenowej dydrogesteronu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym oznaczonego dydrogesteronu średnio 63% dawki jest wydalone z moczem. Całkowity klirens osocza wynosi 6,4 l/min. Wydalanie jest zakończone w ciągu 72 godzin. DHD występuje w moczu głównie w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym.

Zależność dawki i czasu

Po doustnym podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej farmakokinetyka jest liniowa dla dawek od 2,5 do 10 mg. Porównanie kinetyki po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej wskazuje, że farmakokinetyka dydrogesteronu i DHD nie zmienia się w wyniku powtarzania dawki. Stan równowagi dynamicznej został osiągnięty po 3 dniach leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, istotnych dla przepisującego produkt leczniczy w populacji docelowej, dodatkowych do już zamieszczonych w innych rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Ocena ryzyka dla środowiska:

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Niewykorzystanego produktu nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, hypromeloza, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka Yellow 1: makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 84 i 280 (10 x 28) tabletek powlekanych
Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Niewykorzystanego produktu nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan IRE Healthcare Ltd.
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17296

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.06.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2019