

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Femoston 2 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ciglasto-crvena filmom obložena tableta sadrži 2 mg 17 β -estradiola (u obliku hemihidrata) i svaka sadrži žuta filmom obložena tableta sadrži 2 mg 17 β -estradiola (u obliku hemihidrata) i 10 mg didrogesterona.

Pomoćna tvar: laktoza 118,2 mg (ciglasto-crvene filmom obložene tablete) i 109,4 mg (žute filmom obložene tablete).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete s oznakom „379“ na jednoj strani (promjera 7 mm).

Ciglasto-crvene tablete od 2 mg i žute tablete od 2 mg/10 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nastalih zbog nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi koje može započeti najmanje 6 mjeseci nakon zadnje menstruacije.

Prevenција osteoporozе kod žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik prijeloma kostiju, a koje ne podnose druge lijekove odobrene za sprječavanje osteoporozе, ili su im kontraindicirani (vidjeti i dio 4.4.).

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

4.2. Doziranje i način primjene

Femoston 2/10 je kontinuirano sekvencijsko hormonsko nadomjesno liječenje.

Estrogen se dozira kontinuirano. Progestagen je sekvencijski dodan u zadnjih 14 dana, u svakom ciklusu od 28 dana.

Liječenje započinje jednom ciglasto-crvenom tabletom jednom dnevno kroz prvih 14 dana, a sljedećih 14 dana po jedna žuta tableta jednom dnevno, kako je naznačeno na kalendarskom pakiranju za 28 dana.

Primjena Femostona 2/10 treba biti kontinuirana, bez prekida između pakiranja.

Za početak i nastavak liječenja postmenopauzalnih simptoma treba primijeniti najnižu djelotvornu dozu

kroz najkraće moguće vrijeme (vidjeti dio 4.4.).

Općenito, sekvencijsko kombinirano liječenje treba započeti s Femostonom 1/10.

Doza se potom može prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru.

Žene koje prelaze s drugog kontinuiranog sekvencijskog ili cikličkog preparata za liječenje trebaju završiti 28-dnevni ciklus i potom započeti liječenje Femostonom 2/10.

Žene koje prelaze s drugog kontinuiranog kombiniranog liječenja mogu započeti liječenje u bilo kojem trenutku.

Zaboravljenu dozu lijeka treba uzeti što je prije moguće. Ako je prošlo više od 12 sati, preporuča se nastaviti sa sljedećom dozom bez uzimanja zaboravljene tablete. U tom slučaju može biti povećana vjerojatnost probojnog ili točkastog krvarenja.

Femoston 2/10 može se uzimati bez obzira na uzimanje hrane.

Za primjenu kroz usta.

Pedijatrijska populacija:

Ne postoji relevantna indikacija za primjenu Femostona 2/10 u pedijatrijskoj populaciji.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Poznat, rak dojke u prošlosti ili suspektan rak dojke
- Poznati ili suspekti o estrogenima ovisni maligni tumori (npr. rak endometrija)
- Genitalno krvarenje nepoznatog uzroka
- Neliječena hiperplazija endometrija
- Prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- Poznati trombofilijski poremećaji (npr. deficijencija proteina C, proteina S ili deficijencija antitrombina; vidjeti dio 4.4.)
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- Akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti
- Porfirija

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri liječenju postmenopauzalnih simptoma, HNL treba primijeniti samo za one simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima najmanje jednom godišnje valja pažljivo procijeniti rizike i koristi liječenja, a primjenu HNL-a nastaviti sve dok je korist liječenja veća od rizika.

Podaci o riziku povezanom s HNL-om u liječenju preuranjene menopauze su ograničeni. Zbog niskog apsolutnog rizika kod mlađih žena, omjer koristi i rizika kod tih žena može biti povoljniji nego kod starijih žena.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a, treba uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjeličnih organa i pregled dojki) treba biti usmjeren anamnezom, ali i

kontraindikacijama i mjerama opreza. Tijekom liječenja preporučuju se redoviti pregledi, a njihovu učestalost i vrstu treba individualno prilagoditi svakoj ženi. Ženama treba savjetovati koje promjene na dojkama trebaju prijaviti svome liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim metodama probira prilagođenim individualnim kliničkim potrebama.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ukoliko je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, pojavilo se u prošlosti, i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, potrebno je pažljivo nadziranje bolesnice. Treba uzeti u obzir da se takva stanja mogu ponovno javiti ili pogoršati tijekom primjene Femostona 2/10, osobito:

- Leiomiom (uterini fibroid) ili endometriozna
- Čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- Čimbenici rizika za tumore ovisne o estrogenu npr. rak dojke kod srodnika prvog reda
- Hipertenzija
- Poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- Diabetes mellitus sa ili bez poremećaja na krvnim žilama
- Kolelitijaza
- Migrena ili (teška) glavobolja
- Sistemski lupus eritematosus
- Hiperplazija endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- Epilepsija
- Astma
- Otoskleroza
- Meningeom

Razlozi za trenutni prekid liječenja

Liječenje se mora prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povišenje krvnog tlaka
- Novi napadaj glavobolje tipa migrene
- Trudnoća

Hiperplazija i rak endometrija

- Dugotrajnija primjena samog estrogena povećava rizik razvoja hiperplazije i raka endometrija kod žena s očuvanom maternicom. Zabilježen je 2 do 12 puta povećan rizik od razvoja raka endometrija kod žena koje primjenjuju sam estrogen u odnosu na one koje ga ne primjenjuju, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8.). Nakon prestanka liječenja, rizik može ostati povećan barem 10 godina.
- Cikličko dodavanje progestagena najmanje 12 dana u mjesecu/28-dnevnom ciklusu ili kontinuirano kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom kod nehisterektomiranih žena može smanjiti porast rizika povezan s HNL-om sa samim estrogenom.
- Prvih mjeseci primjene može se javiti probojno krvarenje i točkasto krvarenje. Ako se jave nakon nekog vremena primjene ili nastave nakon što je primjena prekinuta, treba ispitati razlog krvarenja što može uključivati biopsiju endometrija kako bi se isključila njegova maligna promjena.

Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje

- Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje *Women's Health Initiative Study* (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1-4) godine (vidjeti dio 4.8.).

Liječenje samo estrogenom:

- WHI ispitivanjem nije ustanovljen povećan rizik od raka dojke kod histerektomiranih žena na HNL-u samo s estrogenom. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala mali porast rizika od raka dojke, a koji je niži nego u žena koje koriste kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje (vidjeti dio 4.8.).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito kombinacija estrogena i progestagena, uzrokuje povećanje gustoće mamografskog prikaza, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke. Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije. Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih terapija (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8.).

Venska tromboembolija

- HNL je povezan s 1,3 do 3 puta povećanim rizikom za razvoj venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Vjerojatnost da do toga dođe veća je u prvoj godini primjene HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8.).
- Žene s poznatim trombofilijским stanjima imaju povećan rizik za razvoj VTE-a, a HNL može dodatno povećati rizik. Stoga je HNL kontraindiciran kod tih žena (vidjeti dio 4.3.).
- Općepoznati čimbenici rizika za VTE uključuju: primjenu estrogena, stariju dob, veće kirurške zahvate, produljenu imobilizaciju, pretilost (indeks tjelesne mase, ITM >30 kg/m²), trudnoću/poslijeporođajni period, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Nije postignut konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena u razvoju VTE-a.
- Kao i kod svih bolesnika u poslijeoperativnom razdoblju, posebnu pozornost valja posvetiti provođenju profilaktičkih mjera za sprječavanje VTE-a nakon operacije. Kad se nakon elektivnog operativnog zahvata očekuje produljena imobilizacija, preporučeno je privremeno prekidanje HNL-a četiri do šest tjedana prije zahvata. Sve dok se ne postigne potpuna mobilnost, ne treba ponovno nastaviti liječenje.
- Ženama bez VTE-a u osobnoj anamnezi, ali čiji rođak u prvom koljenu ima anamnezu tromboze u ranoj dobi, može biti predložen probir nakon pomnog savjetovanja u vezi njegovih ograničenja (samo

se dio trombofilijskih poremećaja utvrdi probirom). HNL je kontraindicirano ukoliko se otkrije trombofilijski poremećaj, uz trombozu kod članova obitelji, ili ako je poremećaj težak (npr. deficijencija antitrombina, deficijencija proteina C ili proteina S ili kombinacija poremećaja).

- Žene koje su na antikoagulantnoj terapiji zahtijevaju pomnu procjenu odnosa koristi i rizika primjene HNL-a.
- Ako venska tromboembolija nastane na početku liječenja, mora se prekinuti uzimanje lijeka. Bolesnicama treba reći da se obrate nadležnom liječniku odmah nakon što postanu svjesne mogućeg simptoma tromboembolije (npr. bolno naticanje noge, iznenadna bol u prsima, dispneja).

Bolest koronarnih arterija

Temeljem rezultata randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema dokaza o zaštiti od infarkta miokarda kod žena sa ili bez bolesti koronarnih arterija koje su na HNL-u s kombinacijom estrogena i progestagena ili samo estrogenom.

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom:

Relativni rizik od bolesti koronarnih arterija malo je povećan tijekom liječenja HNL-om s kombinacijom estrogena i progestagena. Obzirom da je osnovni apsolutni rizik pojave bolesti koronarnih arterija jako ovisan o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primjene estrogena i progestagena je jako nizak kod zdravih žena blizu menopauze, ali se povećava sa starijom životnom dobi.

Liječenje samo estrogenom:

Randomizirana kontrolirana ispitivanja ne ukazuju na povećan rizik od bolesti koronarnih arterija u histerektomiranih žena koje primjenjuju terapiju samim estrogenom.

Ishemijski moždani udar

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom i liječenje samo estrogenom povezano je s povećanjem rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Relativni rizik ne mijenja se sa životnom dobi ili vremenom od menopauze. Međutim, budući da osnovni rizik od moždanog udara jako ovisi o životnoj dobi, ukupni rizik od moždanog udara kod žena koje uzimaju HNL povećava se sa životnom dobi (vidjeti dio 4.8.).

Ostala stanja

- Estrogeni mogu uzrokovati retenciju tekućine, stoga se bolesnice s oštećenjem funkcije srca ili bubrega moraju pomno nadzirati.
- Pri liječenju estrogenom zabilježeni su rijetki slučajevi značajnog porasta triglicerida u plazmi koji mogu uzrokovati pankreatitis, stoga se mora pažljivo nadzirati žene s već postojećom hipertrigliceridemijom tijekom nadomjesnog liječenja estrogenom ili tijekom HNL-a.
- Estrogeni povišuju globulin koji veže tiroidne hormone (TBG, engl. *thyroid binding globulin*), što vodi porastu ukupnih tiroidnih hormona u krvi izmjerenih kao jod vezan za proteine (PBI, engl. *protein-bound iodine*), razina T4 (izmjerenih u koloni ili radioimunotestom) ili razina T3 (izmjerenih radioimunotestom). Smanjen je unos T3 rezina (smole), što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i T3 su nepromijenjene. Razine ostalih vezujućih proteina u serumu mogu biti povišene, npr. globulina koji veže kortikosteroide (CBG, engl. *corticoid binding globulin*), proteina koji veže spolne hormone (SHBG, engl. *sex-hormone-binding globulin*), što dovodi do povećane koncentracije cirkulirajućih kortikosteroida i spolnih hormona u plazmi. Koncentracije slobodnih ili biološki

aktivnih hormona su nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (angiotenzinogen/supstrat renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

- HNL ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi o povećanom riziku od demencije u žena koje počnu koristiti kontinuirano kombinirano ili samo s estrogenom hormonsko nadomjesno liječenje nakon 65 godina starosti.
- Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.
- Ovo kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje nije kontracepcijsko.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Djelotvornost estrogena i progestagena može biti smanjena:

- Metabolizam estrogena i progestagena može biti povećan uz istodobnu primjenu tvari za koje je poznato da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, posebno enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin) i antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, kad se uzimaju istodobno sa steroidnim hormonima imaju inducirajuća svojstva.
- Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena i progestagena.
- Klinički, povećan metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjena učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Femoston 2/10 nije indiciran tijekom trudnoće. Ako dođe do trudnoće tijekom primjene Femoston 2/10, liječenje se mora odmah prekinuti.

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi estradiola/didrogesterona u trudnica. Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja vezanih za nenamjernu izloženost fetusa kombinaciji estrogena i progestagena ne upućuju na teratogeni ili fetotoksični učinak.

Dojenje

Femoston 2/10 nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Femoston 2/10 nije indiciran za žene plodne dobi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Femoston 2/10 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i/ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnica liječenih estradiolom/didrogesteronom tijekom kliničkih ispitivanja su glavobolja, abdominalna bol, bol/osjetljivost dojki i bol u leđima.

Sljedeće nuspojave su zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja (n=4929) s dolje naznačenim učestalostima.

*Nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja, dodijeljena je učestalost "rijetko".

| MedDRA klasifikacija organskih sustava | Vrlo često ≥1/10 | Često ≥1/100, <1/10 | Manje često ≥1/1000, < 1/100 | Rijetko ≥1/10 000, <1/1000 |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| Infekcije i infestacije | | Vaginalna kandidijaza | Simptomi slični cistitisu | |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | | | Porast veličine leiomioma | |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | Hemolitička anemija* |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | Preosjetljivost | |
| Psihijatrijski poremećaji | | Depresija, nervoza | Utjecaj na libido | |
| Poremećaji živčanog sustava | Glavobolja | Migrena, omaglica | | Meningeom* |
| Poremećaji oka | | | | Povećanje zakrivljenosti rožnice*, nepodnošljivost kontaktnih leća* |
| Srčani poremećaji | | | | Infarkt miokarda* |
| Krvožilni poremećaji | | | Venska tromboembolija, hipertenzija, periferna vaskularna bolest, varikozne vene | Moždani udar* |
| Poremećaji probavnog sustava | Abdominalna bol | Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija (uključujući flatulenciju) | Dispepsija | |

| MedDRA klasifikacija organskih sustava | Vrlo često ≥1/10 | Često ≥1/100, <1/10 | Manje često ≥1/1000, < 1/100 | Rijetko ≥1/10 000, <1/1000 |
|---|-----------------------------|---|--|--|
| Poremećaji jetre i žuči | | | Abnormalna jetrena funkcija, katkada sa žuticom, astenijom ili malaksalošću, te bol u abdomenu, bolesti žučnog mjehura | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Alergijske kožne reakcije (npr. osip, urtikarija, svrbež) | | Angioedem, vaskularna purpura, nodozni eritem*, kloazma ili melazma koje se mogu zadržati i nakon prestanka uzimanja lijeka* |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Bol u leđima | | | Grčevi u nogama* |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Bol/osjetljivost dojki | Poremećaji ciklusa (uključujući postmenopauzalno točkasto krvarenje, metroragiju, menoragiju, oligo/amenoreju, neredoviti ciklus, dismenoreju), bol u zdjelici, cervikalni iscjedak | Povećanje grudi, "predmenstrualni sindrom" | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | Astenična stanja (astenija, umor, malaksalost) periferni edem | | |
| Pretrage | | Povećanje tjelesne težine | Smanjenje tjelesne težine | |

Rizik od raka dojke

- Zabilježen je do 2 puta povećan rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinaciju estrogena i progestagena dulje od 5 godina.
- Povećani rizik kod žena pri primjeni samo estrogenskog liječenja niži je od onoga primijećenog kod

- žena pri primjeni kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja.
- Stupanj rizika ovisi o duljini primjene (vidjeti dio 4.4.).
 - U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja
Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m²)

| Dob na početku HNL-a (u godinama) | Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50 – 54 godine) ^a | Omjer rizika | Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina |
|---|---|--------------|---|
| Samo estrogenski HNL | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati. | | | |

^aPrema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 kg/m²

Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²)

| Dob na početku HNL-a (u godinama) | Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50-59 godina) ^a | Omjer rizika | Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina |
|---|--|--------------|---|
| Samo estrogenski HNL | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati. | | | |

^aPrema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m²).

WHI ispitivanje u SAD-u – dodatan rizik od raka dojke nakon 5-godišnje primjene

| Raspon godina | Incidencija na 1000 žena u skupini koja je uzimala placebo tijekom 5 godina | Omjer rizika i 95% CI | Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su na HNL-u tijekom 5 godina (95% CI) |
|--|---|-----------------------|---|
| CEE samo estrogen | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0) ^b |
| CEE + MPA – estrogen i progestagen‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡ Kad je analiza bila ograničena na žene koje nisu primjenjivale HNL prije ispitivanja, porast rizika nije bio očit tijekom prvih 5 godina liječenja; nakon 5 godina rizik je bio veći nego kod žena koje nisu primjenjivale HNL

^b WHI ispitivanje u žena bez maternice koje nisu pokazivale povećan rizik od raka dojke

Rizik od raka endometrija

Postmenopausalne žene s očuvanom maternicom:

U žena s očuvanom maternicom koje ne uzimaju HNL, rizik je otprilike pet dijagnoza raka endometrija na 1000 žena.

U žena s očuvanom maternicom ne preporuča se samo estrogenska primjena HNL-a jer povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4.). Ovisno o trajanju primjene i dozi estrogena, u epidemiološkim ispitivanjima se porast rizika od raka endometrija kretao između 5 i 55 novih slučajeva na 1000 žena u dobi između 50 i 65 godina.

Dodavanjem progestagena liječenju samo estrogenom najmanje 12 dana po ciklusu može smanjiti porast rizika. U MWS ispitivanju primjena kombiniranog HNL-a (sekvencijsko ili kontinuirano) tijekom pet godina nije povećala rizik raka endometrija (relativni rizik od 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika

Uporaba hormonske nadomjesne terapije (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4.).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) (RR 1,43, 95 % CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano s porastom relativnog rizika od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije od 1,3 do 3 puta. Veća je vjerojatnost da do pojave toga dođe u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4.). Prikazani su rezultati WHI ispitivanja:

WHI ispitivanje – dodatni rizik od VTE-a tijekom 5-godišnje primjene

| Raspon godina | Incidencija na 1000 žena u skupini koja je uzimala placebo tijekom 5 godina | Omjer rizika i 95% CI | Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su na HNL-u |
|--|---|-----------------------|---|
| Samo oralni estrogen ^c | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Kombinacija oralnog estrogena i progestagena | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 – 13) |

^c ispitivanje na ženama bez maternice

Rizik od bolesti koronarnih arterija

Zabilježen je mali porast rizika od bolesti koronarnih arterija kod žena starijih od 60 godina na kombiniranom estrogensko-gestagenskom HNL-u (vidjeti dio 4.4.).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom ili liječenje samo estrogenom povezano je s porastom relativnog rizika od ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Rizik od hemoragijskog moždanog udara ne povećava se tijekom primjene HNL-a.

Relativni rizik ne mijenja se sa životnom dobi ili duljinom primjene, no osnovni rizik od moždanog udara jako ovisi o životnoj dobi, stoga se ukupni rizik od moždanog udara kod žena koje primjenjuju HNL

povećava sa životnom dobi (vidjeti dio 4.4.).

WHI kombinirano ispitivanje – dodatan rizik od ishemijskog moždanog udara^d tijekom 5-godišnje primjene

| Raspon godina | Incidencija na 1000 žena u skupini koja je uzimala placebo tijekom 5 godina | Omjer rizika i 95% CI | Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su na HNL-u tijekom 5 godina |
|---------------|---|-----------------------|--|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1–1,6) | 3 (1-5) |

^dnije razlikovan ishemijski i hemoragijski moždani udar

Ostale prijavljene nuspojave koje su povezane s estrogenskim/progestagenskim liječenjem

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine:

Dobročudne i zloćudne novotvorine ovisne o estrogenu, npr. rak endometrija, rak jajnika. Povećanje veličine meningeoma.

Poremećaji imunološkog sustava:

Sistemska eritematozni lupus

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hipertrigliceridemija

Poremećaji živčanog sustava:

Vjerojatna demencija, koreja (chorea), egzacerbacija epilepsije

Krvožilni poremećaji:

Arterijska tromboembolija

Poremećaji probavnog sustava:

Pankreatitis (kod žena s postojećom hipertrigliceridemijom)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Multiformni eritem

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Inkontinencija urina

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Fibrocistične promjene u dojkama, erozija cerviksa maternice

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji:

Pogoršanje porfirije

Pretrage:

Porast ukupnih tiroidnih hormona

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9. Predoziranje

Estradiol i didrogesteron su tvari niske toksičnosti. U slučaju predoziranja mogu se pojaviti simptomi kao što su mučnina, povraćanje, osjetljivost dojki, omaglica, abdominalna bol, omamljenost/umor i krvarenje zbog ustezanja. Ne očekuje se da bi bilo potrebno bilo koje specifično ili simptomatsko liječenje.

Navedene informacije odnose se i za slučaj predoziranja kod djece.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, Kombinacije progestagena i estrogena, ATK oznaka: G03FB08

Estradiol

Djelatna tvar, sintetski 17 β -estradiol, je kemijski i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. Nadomješta smanjeno stvaranje estrogena kod žena u menopauzi i ublažava menopauzalne simptome.

Estrogeni preveniraju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovarijektomije.

Didrogesteron

Didrogesteron je oralno aktivan progestagen čija se djelotvornost može usporediti s onim primijenjenim parenteralno.

Kako estrogeni potiču rast endometrija, estrogeni bez hormonske ravnoteže povećavaju rizik od razvoja hiperplazije i raka endometrija. Dodatak progestagena značajno smanjuje estrogenom izazvan rizik od hiperplazije endometrija kod nehisterektomiranih žena.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

- Ublažavanje simptoma uslijed nedostatka estrogena i krvarenja
- Ublažavanje simptoma menopauze postignuto je u prvih nekoliko tjedana liječenja.

S Femostonom 2/10, 89% žena imalo je redovito krvarenje zbog ustezanja s prosječnim trajanjem od 5 dana. Krvarenje zbog ustezanja obično počne na dan uzimanja zadnje tablete progestagenske faze (28. dan ciklusa). Probajno krvarenje i/ili točkasto krvarenje javlja se u oko 22% žena tijekom prva tri mjeseca liječenja i u 19% žena tijekom 10.-12. mjeseca liječenja. Amenoreja (izostanak krvarenja ili točkastog krvarenja) uočena je u 12% ciklusa tijekom prve godine primjene.

- Prevencija osteoporoze:

Manjak estrogena u menopauzi javlja se s povećanom pregradnjom kosti i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisan je o dozi. Zaštita je, čini se, učinkovita sve dok traje liječenje. Nakon prestanka primjene HNL-a, koštana masa gubi se sličnom brzinom kao i u neliječenih žena.

Dokazi iz WHI ispitivanja i meta-analize ispitivanja upućuju da aktualna primjena HNL-a sa samim estrogenom ili u kombinaciji s progestagenom - kod predominantno zdravih žena - smanjuje rizik prijeloma kuka, kralježnice i drugih prijeloma uzrokovanih osteoporozom. HNL također može spriječiti prijelome u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili dijagnostificiranom osteoporozom, ali dokazi za to su

ograničeni.

Nakon dvije godine liječenja Femostonom 2/10, povećanje mineralne gustoće (BMD, engl. *bone mineral density*) lumbalnog dijela kralježnice iznosilo je $6,7\% \pm 3,9\%$ (srednja vrijednost \pm standardna devijacija, SD). Postotak žena bez promjena ili s porastom BMD-a lumbalne kralježnice bio je 94,5%. Femoston 2/10 imao je učinak i na BMD kuka. Povećanje nakon dvije godine primjene Femostona 2/10 iznosilo je $2,6\% \pm 5,0\%$ (srednja vrijednost \pm SD) za vrat bedrene kosti, $4,6\% \pm 5,0\%$ (srednja vrijednost \pm SD) u području trohantera vrata bedrene kosti i $4,1\% \pm 7,4\%$ (srednja vrijednost \pm SD) u Wardsovu trokutu. Postotak žena s održanom ili povećanom mineralnom gustoćom kostiju u tri područja kuka nakon primjene Femostona 2/10 iznosio je 71-88%.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Estradiol

Apsorpcija:

Apsorpcija estradiola ovisi o veličini čestica: mikronizirani estradiol brzo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta.

U sljedećoj su tablici prikazani srednji farmakokinetički parametri stanja dinamičke ravnoteže estradiola (E2), estrona (E1) i estron sulfata (E1S) za svaku dozu mikroniziranog estradiola. Navedene su srednje vrijednosti (SD).

| Estradiol 2 mg | | | | |
|--------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|
| Parametar | E2 | E1 | Parametar | E1S |
| Cmax (pg/ml) | 103,7 (48,2) | 622,2 (263,6) | Cmax (ng/ml) | 25,9 (16,4) |
| Cmin (pg/ml) | 48 (30) | 270 (138) | Cmin (ng/ml) | 5,7 (5,9) |
| Cav (pg/ml) | 68 (31) | 429 (191) | Cav (ng/ml) | 13,1 (9,4) |
| AUC 0-24 (pg*h/ml) | 1619 (733) | 10 209 (4561) | AUC 0-24 (ng*h/ml) | 307,3 (224,1) |

Distribucija:

Estrogeni se nalaze nevezani ili vezani. Oko 98 - 99% doze estradiola veže se za proteine plazme, od čega oko 30 - 52% za albumin i oko 46 - 69% za globulin koji veže spolne hormone (SHBG).

Biotransformacija:

Estradiol se opsežno metabolizira nakon oralne primjene. Glavni nekonjugirani i konjugirani metaboliti su estron i estron sulfat. Ovi metaboliti mogu pridonijeti estrogenskim učincima neposredno ili nakon pretvorbe u estradiol. Estron sulfat može proći enterohepatičku cirkulaciju.

Eliminacija:

Glavni spojevi u urinu su glukuronidi estrona i estradiola. Poluvrijeme eliminacije je između 10 i 16 sati. Estrogeni se izlučuju u majčino mlijeko.

Ovisnost doze i vremena:

Nakon dnevne oralne primjene Femostona koncentracije estradiola su postigle stanje dinamičke ravnoteže nakon otprilike pet dana.

Općenito, izgleda da se koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignu unutar 8 do 11 dana primjene.

Didrogesteron

Apsorpcija:

Nakon oralne primjene didrogesteron se brzo apsorbira s T_{max} između 0,5 i 2,5 sati. Apsolutna biorasploživost didrogesteron (20 mg oralne doze naspram 7,8 mg intravenske infuzije) je 28%.

Iduća tablica prikazuje srednje farmakokinetičke parametre za stanje dinamičke ravnoteže didrogesteron (D) i dihidrodidrogesteron (DHD). Navedene su srednje vrijednosti (SD).

| Didrogesteron 10 mg | | |
|----------------------------|-------------|-----------------|
| Parametar | D | DHD |
| C _{max} (ng/ml) | 2,54 (1,80) | 62,5 (33,10) |
| C _{min} (ng/ml) | 0,13 (0,07) | 3,7 (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) |

Distribucija:

Nakon intravenske primjene didrogesteron volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je oko 1400 l. Didrogesteron i DHD se vežu za proteine plazme više od 90%.

Biotransformacija:

Didrogesteron se brzo metabolizira u DHD nakon oralne primjene. Razine glavnog aktivnog metabolita 20 α -dihidrodidrogesteron (DHD) postižu vrhunac oko 1,5 sat nakon primjene. Koncentracije DHD-a u plazmi su znatno više od matičnog lijeka. Omjeri AUC-a i C_{max}-a za DHD i didrogesteron su 40 i 25. Prosječno terminalno poluvrijeme didrogesteron varira između 5 i 7, a DHD-a između 14 i 17 sati. Zajedničko svojstvo svih okarakteriziranih metabolita je zadržavanje 4,6-dien-3-on strukture matičnog lijeka i odsutnost 17 α -hidroksilacije. Time se objašnjava nedostatak estrogenih i androgenih učinaka didrogesteron.

Eliminacija:

Nakon oralne primjene obilježenog didrogesteron prosječno se u urinu izluči 63% doze. Ukupni plazmatski klirens je 6,4 l/min. Unutar 72 sata izlučivanje je potpuno. DHD se u urinu pojavljuje uglavnom kao konjugat glukuronske kiseline.

Ovisnost doze i vremena:

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza je linearna u rasponu oralnih doza od 2,5 do 10 mg. Usporedba kinetike pojedinačne i višestrukih doza pokazala je da farmakokinetika didrogesteron i DHD-a nije promijenjena kao posljedica ponavljano doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže je postignuto nakon 3 dana liječenja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje neklinički podaci o sigurnosti primjene koji bi mogli biti od važnosti propisivaču lijeka u ciljnoj populaciji, a da nisu već navedeni u drugom dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka (SPC).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Lijekove koji bolesniku nisu potrebni se ne smije bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu (vidjeti dio 6.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
hipromeloza
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica:

| <u>Tableta</u> | <u>Boja tablete</u> | <u>Sastav</u> |
|---|------------------------|---|
| <u>2 mg estradiola</u> | <u>ciglasto-crvena</u> | titanijev dioksid (E171) željezov oksid crveni (E172) željezov oksid crni (E172) željezov oksid žuti (E172) hipromeloza makrogol 400 talk |
| <u>2 mg estradiola i 10 mg didrogesterona</u> | <u>žuta</u> | titanijev dioksid (E171) željezov oksid žuti (E172) hipromeloza makrogol 400 talk |

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Femoston 2/10:
3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister u kutiji.
Blister pakiranje: 28 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Lijekove koji bolesniku nisu potrebni se ne smije bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu (vidjeti dio 5.3.).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-663625220

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.10.1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. svibnja 2021.