

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-1125, 03.12.07
Одобрено:	6 / 09.10.07

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Femoston®conti

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Femoston® conti съдържа 1 mg estradiol (=17β-estradiol) и 5mg dydrogesterone в една таблетка (оранжеви таблетки).

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Femoston conti е кръгла, биконвексна, оранжева, филмирана таблетка за перорално приложение с шампа „379” от едната страна и „S” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенов дефицит у постменопаузални жени. Профилактика на остеопорозата при постменопаузални жени с висок риск за бъдещи фрактури, които са с непоносимост към или са с противопоказания за приложението на други лекарствени продукти, одобрени за профилактика на остеопорозата.

Опитът в лечението на жени над 65-годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировката е по една таблетка дневно. Femoston conti трябва да се приема продължително време, без прекъсване между опаковките.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време (вижте и точка 4.4).

Профилактика на остеопорозата.

При хормонозаместителна терапия за профилактика на постменопаузалната остеопороза е необходимо да се имат предвид известните й ефекти върху костната маса, които са дозозависими (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства), както и индивидуалната поносимост на пациента към терапията.

4.3. Противопоказания

- диагностициран или подозиран карцином на млечната жлеза;
- диагностициран или подозиран естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален карцином);
- диагностицирани или подозирани прогестерон-зависими неоплазми
- недиагностицирано генитално кървене;
- нелекувана ендометриална хиперплазия;
- прекаран идиопатичен или наличен венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- активен или наскоро прекаран артериален тромбоемболизъм (напр. ангина, миокарден инфаркт);
- остро чернодробно заболяване или минало чернодробно заболяване, след което функционалните чернодробни показатели не са се върнали в нормални граници;
- известна свръхчувствителност към лекарствените или към някое от помощните вещества;



- порфирия.

Когато показанията не са ограничени за постменопаузални жени:

- Диагностицирана или подозирана бременност.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

За терапия на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да се започне само в случай, че симптомите нарушават качеството на живот. Във всички случаи е необходимо да се извърши внимателна преценка на рисковете и ползите поне веднъж годишно и ХЗТ трябва да бъде продължена само до тогава, до когато ползата все още превъзхожда риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или подновяване на ХЗТ трябва да бъде снета пълна индивидуална и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включително на тазовите органи и млечните жлези) трябва да бъде извършен с оглед на противопоказанията и специалните предупреждения на лекарствения продукт. По време на лечението е препоръчително да бъдат провеждани периодични контролни прегледи като честотата и характерът им се определят в зависимост от индивидуалните особености на пациентките. Жените трябва да бъдат съветвани да съобщават на лекуващия си лекар за определени промени в гърдите си. Трябва да бъдат провеждани изследвания, включително мамография, според съвременната практика за скрининг, съобразени с индивидуалните показания.

Състояния, при които е необходимо наблюдение:

Пациентката трябва да бъде стриктно наблюдавана, ако някое от следните състояния са налични, или наскоро са били налични, и/или са били влошени по време на бременност или предшестваща хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния особено могат да се влошат или да рецидивират по време на лечението с Femoston conti:

- лейомиома (утеринни фиброми) или ендометриоза;
- анамнеза за или рискови фактори за тромбемболични процеси (виж по-долу);
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. пряка наследственост за рак на млечната жлеза;
- хипертония;
- чернодробни увреждания (напр. чернодробен аденом);
- захарен диабет с или без съдово засягане;
- холелитиаза;
- мигрена или (силно) главоболие;
- системен лупус еритематозус;
- анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу);
- епилепсия;
- астма;
- отосклероза.

Причини за незабавно спиране на терапията:

Лечението трябва да бъде прекратено в случай, че се открият противопоказания, както и при следните състояния:

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- поява на мигренозен тип главоболие;
- бременност.

Ендометриална хиперплазия

Рискът за развитие на ендометриална хиперплазия или ендометриален карцином нараства, когато естрогените са приемани самостоятелно за дълги периоди от време (вижте точка 4.8). При нехистеректомирани жени прибавянето на прогестаген за минимум 12 дни на цикъл значително намалява риска.

Кървене



Внезапно кървене или зацапващо кървене може да бъде наблюдавано в първите месеци от лечението. Ако внезапно кървене или зацапващо кървене се появи известно време след началото на терапията или продължи след прекъсването ѝ, е необходимо да се търси причината, като може да е необходимо извършване на ендометриална биопсия, за да бъде изключено наличието на ендометриална неоплазия.

Рак на млечната жлеза

При рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване – Womens's Health Initiative study (WHI) ("Инициатива за женско здраве"), както и при епидемиологични проучвания, включително Million Women Study (MWS), е установено нарастване на риска за рак на млечната жлеза при жени, употребяващи естрогени, естроген-прогестагенови комбинации или tibolone в продължение на няколко години като ХЗТ (вж. точка 4.8).

При всички видове ХЗТ нарастване на риска се забелязва след няколко години употреба и вероятността за диагностициране на рак на млечната жлеза нараства с продължителността на терапията, но се връща към първоначалното ниво няколко години (максимум 5) след спиране на лечението.

При MWS е установено, че относителният риск за развитие на рак на млечната жлеза при терапия с конюгирани конски естрогени (ККЕ) или естрадиол (Е2) е бил по-висок в сравнение със случаите, когато е добавен прогестаген, независимо секвенционално или регулярно, както и независимо от типа прогестаген. Няма данни за различна степен на риска в зависимост от начина на приложение.

При клиничното проучване WHI продължителното приложение на комбиниран препарат, съдържащ конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон ацетат (ККЕ + МПА), е било свързано с развитието на рак на млечната жлеза, при който лезиите са били малко по-големи по размери и по-често са били с метастази в локалните лимфни възли, спрямо лезиите, диагностицирани в плацебо групата.

ХЗТ, особено комбинирана естроген-прогестаген терапия, води до увеличаване на плътността на маммографските образи, което може да компрометира радиологичното диагностициране на рака на млечната жлеза.

Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок релативен риск от развитие на венозен тромбемболизъм (ВТЕ), напр. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. При едно рандомизирано, контролирано клинично проучване и при епидемиологични проучвания е установено 2-3 пъти по-висок риск при използващите, в сравнение с неизползващите ХЗТ. При неизползващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха възникнали за 5 годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години и 8 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които използват ХЗТ за период от 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ за 5 години ще бъде между 2 и 6 (средно =4) на 1000 жени на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (средно = 9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Честотата на тези инциденти най-вече се отнася за първата година от приема на ХЗТ, отколкото за по-късни етапи.

- Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, тежка форма на затлъстяване ($\text{Body Mass Index} > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозус. Няма единно мнение за ролята на варикозните вени при ВТЕ.
- Пациенти с анамнеза за ВТЕ или склонност към тромбози са с по-висок риск за развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допълни този риск. Наличието на лична или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или за поредни спонтанни аборти, изисква изследване с оглед на изключване на тромботична предиспозиция. До поставяне на окончателна диагноза или назначаването на антикоагулантна терапия, прилагането на ХЗТ при такива пациенти трябва да се разглежда като противопоказано. Тези жени, които вече са на антикоагулантно лечение, изискват внимателна преценка на съотношението риск-полза за прилагането на ХЗТ.
- Рискът за ВТЕ може временно да бъде повишен при продължително обездвижване, голяма травма или операция. Както при всички пост-оперативни пациенти е необходимо съвместно провеждане на профилактични мерки за предотвратяване на следоперативния венозен тромбемболизъм. Когато се очаква продължително обездвижване след определени операции, предимно коремни или ортопедични на долните крайници, трябва да се обсъди възможността за временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици по-рано, ако това е възможно. Възобновяването на терапията не бива да става преди жената да е напълно раздвижена.
- Ако след началото на лечението се развие ВТЕ, приемът на лекарствения продукт трябва да се преустанови. Пациентките трябва да се посъветват да потърсят лекуващия си лекар незабавно щом усетят



симптоми на евентуално развиващ се тромбемболизъм (например болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, диспнея).

Исхемична болест на сърцето

В рандомизирани клинични проучвания не са установени положителни ефекти върху сърдечно-съдовата система при продължително прилагане на комбинирани конюгирани естрогени и medroxyprogesterone acetate (МПА). При две обширни клинични проучвания (WHI и HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) е установен вероятен повишен риск за сърдечно-съдова заболяемост през първата година от терапията и като цяло липса на положителен ефект. Съществуват ограничени данни от рандомизирани клинични проучвания, проведени за установяване на ефекта на други лекарствени продукти, използвани при ХЗТ, върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Ето защо не е ясно дали тези резултати могат да бъдат отнесени към други продукти, използвани за ХЗТ.

Исхемичен инсулт

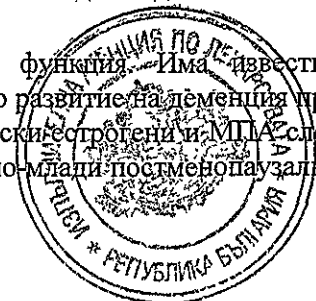
При едно обширно рандомизирано клинично проучване (WHI-trial) е установено, като вторична проява, повишен риск за исхемичен инсулт при здрави жени на продължителна терапия с комбинирани конюгирани естрогени и МПА. При жени, които не използват ХЗТ е установено, че броят на случаите с инсулт, които биха възникнали за 5 годишен период е около 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които използват конюгирани естрогени и МПА за период от 5 години, броят на допълнителните случаи на инсулт ще бъде между 0 и 3 (средно = 1) на 1000 жени на възраст 50-59 години и между 1 и 9 (средно = 4) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Не е установено дали повишеният риск се отнася и за други медикаменти, употребявани за ХЗТ.

Овариален рак

При някои епидемиологични проучвания е установено, че при хистеректомирани жени продължителната употреба (минимум 5-10 години) на лекарствени продукти за ХЗТ, които съдържат само естрогени, е свързана с повишен риск за развитие на овариален рак. Не е изяснен въпроса дали продължителната употреба на комбинирана ХЗТ определя различен риск от този при използването на продукти, съдържащи само естроген.

Други състояния

- Тъй като естрогените могат да предизвикат задържане на течности, пациентите с нарушена сърдечна или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност трябва да бъдат стриктно наблюдавани, тъй като при тях се очаква, концентрацията на циркулиращите лекарствени вещества на Femoston conti да е повишена.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на естроген- или хормонозаместителна терапия, тъй като при такива пациентки при приложение на естрогени са докладвани редки случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит.
- Естрогените повишават нивото на тироид-свързващия глобулин (ТСГ), което води до високи нива на тоталния циркулиращ тироиден хормон, установено чрез измерване на протеин-свързания йодин (ПСЙ), на T_4 (измерени чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или на T_3 (чрез радиоимунологичен анализ). Захващането на T_3 е намалено, което води до повишаване на ТСГ. Концентрациите на свободните T_3 и T_4 са непроменени. И други свързващи протеини могат да бъдат повишени в серума, напр. кортикоид-свързващия глобулин (КСГ), свързващия глобулин за половите хормони (СППХ), което съответно води до повишена циркулация на кортикостероиди и полови стероиди. Свободните или биологично активните фракции на хормоните са непроменени. И други плазмени протеини могат да бъдат повишени (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Няма убедителни доказателства за подобрене на когнитивната функция. Има известни доказателства от проучването WHI в насока повишаване на риска за евентуално развитие на деменция при жени, които започват продължителна терапия с комбинирани конюгирани естрогени и МПА след 65 годишна възраст. Не е ясно дали резултатите могат да бъдат отнесени към по-млади постменопаузални жени или към приложението на други медикаменти за ХЗТ.



- Пациенти с редки наследствени форми на галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да употребяват това лекарство.

Само за случаите, в които това лекарство се използва при жени, които не са в менопауза:

- Този естроген-прогестерон комбиниран лекарствен продукт не е контрацептив. Пациентките, които са в перименопауза трябва да бъдат съветвани да употребяват нехормонални методи на контрацепция. Като правило употребата на Femoston Conti в перименопаузалния период не се препоръчва.

4.4. Лекарствени и други взаимодействия

- Метаболизмът на естрогените може да бъде ускорен при едновременната им употреба със субстанции, индуциращи лекарство-метаболизиращите ензими, особено P450 ензимите; такива са някои антиконвулсанти (напр. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) и антиинфекциозни медикаменти (напр. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).
- Напротив Ritonavir и nelfinavir, които са известни като силни инхибитори, имат индуциращи свойства, приложени едновременно със стероидни хормони.
- Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.
- Клинично повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намаляване и промени в характера на маточното кървене.

Не са известни лекарствени взаимодействия на dydrogesterone.

Femoston conti може да бъде приеман независимо от храненията.

4.5. Бременност и кърмене

Femoston conti не е показан при бременност. Ако възникне бременност по време на терапията с Femoston conti, лечението трябва незабавно да бъде прекратено.

Клинично не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции на dydrogesterone върху фетуса, като данните са от голям брой бременности, възникнали в хода на такава терапия.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания до момента потвърждават, че случайната фетална експозиция на комбинирани медикаменти, съдържащи естрогени и прогестагени, не е имала тератогенни или фетотоксични ефекти.

Femoston conti не е показан при кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Femoston conti не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания и след пускане на пазара на продукта са следните:

MeDRA система/орган	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, < 1/100	Редки >1/10000, <1/1000	Много редки <1/10000, вкл. изолирани случаи
Инфекции и заразявания		Вагинална кандидоза		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени, неуточнени		Нарастване на размерите на лейомиома		
Увреждания на кръвна и лимфна системи				Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувствителност
Психични		Депресия,		



нарушения		променено либидо, нервност		
Нервна система	Главоболие, мигрена	Виене на свят		Хорея
Очни нарушения			Непоносимост към контактни лещи, изостряне на корнеалния тъгъл	
Сърдечни нарушения				Миокарден инфаркт
Съдови увреждания		Венозен тромбемболизъм*		Инсулт
Храносмилателни и нарушения	Гадене, абдоминална болка, флатуленция			Повръщане
Хепатобилиарни нарушения		Холецистит	Промени в чернодробните функции, понякога с астения или дискомфорт, жълтеница или абдоминална болка	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Алергични кожни реакции, обриви, уртикария, сърбеж		Хлоазма или мелазма, които могат да персистират и след спиране на терапията, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура, ангиоедем
Мускулно-скелетни нарушения и увреждания на съединителната тъкан	Крампи на долни крайници	Болка в гърба		
Увреждания на половата система и млечните жлези	Болка/чувствителност на гърдите, внезапно кървене или зацапващо кървене, пелвисна болка	Промени в цервикална ерозия, промени в цервикалната секреция, дисменорея	Уголемяване на гърдите, пременструално-подобен синдром	
Конгенитални и фамилни/генетични нарушения				Обостряне на порфирия
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Астения	Периферен едем		



Изследвания	Увеличение/намаление на телесното тегло			
-------------	---	--	--	--

* за повече информация вижте по-долу

Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са подредени с намаляване на тежестта им.

Рак на млечната жлеза

Според резултатите от много епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано клинично проучване – The Women's Health Initiative (WHI), общият риск за развитие на рак на млечната жлеза нараства с продължителността на ХЗТ при пациентки, които в момента са на или доскоро са били на ХЗТ.

При ХЗТ само с естроген релативният риск (RR), оценен при повторен анализ на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които в >80% от случаите е прилагана ХЗТ само с естроген) и рискът, изчислен от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни – съответно 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) и 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

При няколко епидемиологични проучвания е установено, че рискът като цяло за развитие на рак на млечната жлеза при пациентки на комбинирана ХЗТ – естроген плюс прогестаген, е по-висок отколкото при самостоятелното приложение на естрогени.

При клиничното проучване MWS е установено, че за разлика от жените, които никога не са били на ХЗТ, рискът за развитие на рак на млечната жлеза при жените, получавали различни видове комбинирана ХЗТ (RR=2,00; 95% CI: 1,88-2,12), е по-висок, отколкото при самостоятелното приложение на естрогени (RR=1,30; 95% CI: 1,21 – 1,40) или при приложението на tibolone (RR = 1,45; 95% CI: 1,25-1,68).

При клиничното проучване WHI за срок от 5,6 години е отчетен риск 1,24 (95% CI: 1,01 – 1,54) при всички участнички на комбинирана терапия естроген-прогестаген (ККЕ + МПА) в сравнение с пациентките на плацебо.

По-долу е представен абсолютният риск, изчислен от клиничните проучвания MWS и WHI:

При MWS в развитите страни е изчислено спрямо известната честота на рака на млечната жлеза, че:

- При 32 на всеки 1000 жени, използващи ХЗТ е възможно развитието на рак на млечната жлеза, който се диагностицира на възраст между 50 и 64 години
- На 1000 жени, които са или доскоро са били на ХЗТ, броят на допълнителните случаи от рак на млечната жлеза за съответния период ще бъде:
 - за жени на заместителна терапия само с естрогени:
 - между 0 и 3 (средно = 1.5) при употреба за период от 5 години
 - между 3 и 7 (средно = 5) при употреба за период от 10 години
 - за жени на комбинирана ХЗТ с естроген плюс прогестаген
 - между 5 и 7 (средно = 6) при употреба за период от 5 години
 - между 18 и 20 (средно = 19) при употреба за период от 10 години

При проучването WHI е установено, че след 5,6 годишен период на проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, 8 допълнителни случая на инвазивен рак на млечната жлеза ще са резултат на комбинираната естроген-гестаген ХЗТ (ККЕ + МПА) на 10 000 женски години живот.

Според изчисленията въз основа на данните от клиничното проучване е установено, че:

- в плацебо групата на 1000 жени за период от 5 години ще бъдат диагностицирани около 16 случая с инвазивен карцином на млечната жлеза
- в групата на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ (ККЕ + МПА), броят на допълнителните случаи на 1000 жени ще бъде между 0 и 9 (средно = 4) за период на приложение 5 години.

Броят на допълнителните случаи на карцином на млечната жлеза при жени на ХЗТ и такива, които започват ХЗТ, е най-общо подобен, независимо от възрастта, на която е включено лечението (във възрастовия период от 45 до 65 години) (вижте точка 4.4).

Наблюдавани са и други нежелани лекарствени реакции във връзка с употребата на естроген/прогестаген:

- естроген-зависими неоплазми – доброкачествени и злокачествени, напр. ендометриален карцином**;
 - увеличаване размера на прогестаген-зависими неоплазми (напр. менингиома), вижте точка 4.3.
- Противопоказания.



- венозният тромбемболизъм, напр. дълбока тромбоза на долните крайници или на тазовите вени и белодробният тромбемболизъм е по-чест при пациентки на ХЗТ, отколкото при жени, неупотребяващи ХЗТ. За повече информация вижте точка 4.3. Противопоказания и точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.
- вероятно развитие на деменция (вижте точка 4.4.)

****Ендометриален карцином**

При жени с интактна матката, рискът за развитие на ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства правопрпорционално с продължителността на самостоятелното приложение на естрогени. Познавайки се на данните от епидемиологични проучвания, най-добра преценка на риска е възможна при жени, които не употребяват ХЗТ, като при тях ендометриален карцином се диагностицира при 5 на всеки 1000 във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на терапията и дозата на естрогена, установеното нарастване на риска за развитие на ендометриален карцином сред жени, употребяващи естрогени е от 2 до 12 пъти спрямо риска при жени, които не приемат ХЗТ. Прибавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия, намалява риска значително.

4.9. Предозиране

Estradiol и dydrogesterone са субстанции с ниска токсичност. Теоретично симптоми като гадене, повръщане, сънливост и виене на свят могат да възникнат при предозиране. Не се налага специфично симптоматично лечение. Горепосочената информация се отнася и за предозиране при деца.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС кодът е G03FA14 (естрогени: урогенитална система и полови хормони).

Продължителна комбинирана хормонозаместителна терапия (комбинирана терапия с estradiol и dydrogesterone).

Estradiol:

Активната съставка estradiol е химично и биологично идентична с ендогенния човешки estradiol и следователно се определя като човешки естроген.

Естрадиолът е първостепенен и най-активен естроген от яйчниковите хормони. Ендогенните естрогени вземат участие във функциите на матката и другите полови органи посредством пролиферация на ендометриума и цикличните промени в маточната шийка и влагалището.

Известно е, че естрогените имат важна роля за костния и мастен метаболизъм. Освен това естрогените имат също ефект върху автономната нервна система и могат да имат индиректно положително психотропно действие.

Dydrogesterone:

Dydrogesterone е перорален прогестаген, имащ активност сравнима с тази на парентерално приемания progesterone.

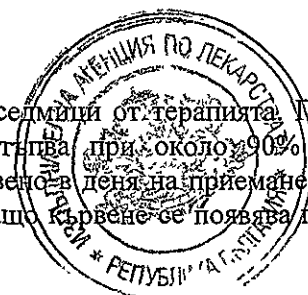
В контекста на ХЗТ, dydrogesterone предизвиква цялостно отделяне на ендометриума от естроген-подготвената матка и по този начин осигурява защита срещу обусловеният от естрогените повишен риск от ендометриална хиперплазия и/или канцерогенеза, без да има нежеланите лекарствени реакции на андрогените.

Тъй като естрогените стимулират разрастването на ендометриума, самостоятелно приложени те увеличават риска от развитие на ендометриална хиперплазия или карцином. Прибавянето на прогестаген значително намалява естроген-индуцирания риск за ендометриална хиперплазия при нехистеректомирани жени.

Данни от клинични проучвания

Облекчаване на симптомите на естрогенна недостатъчност и кървене

Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига по време на първите седмици от терапията. При приложение на Femoston 2/10 възстановяване на месечното кървене настъпва при около 90% от пациентките, като то е с продължителност 5 дни. Кървенето започва обикновено в деня на приемане на последната таблетка от прогестагеновата фаза. Внезапно кървене или зацапващо кървене се появява при



около 10% от жените. Аменорея (без кървене или зацапване) се установява при 5-15% от жените в един цикъл по време на първата година от лечението. При приложение на Femoston 1/10, 75-80% от жените са с регулярно кървене. Началният ден и продължителността на кървене, както и броят на жените с интермитентно (периодично) кървене, е бил същият, както и при Femoston 2/10, но тук по-голям брой жени са били без каквото и да е месечно кървене (10-25% за цикъл). При употребата на Femoston Conti по правило кървене не се очаква и наличието на такова се счита за нежелана реакция.

Профилактика на остеопорозата

Естрогеновата недостатъчност при менопауза се асоциира с ускоряване на костния катаболизъм и намаляване на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протективният ефект съществува само по време на терапията. След прекъсване на ХЗТ, костната маса се губи със скорост, подобна на тази при нелекувани жени.

Резултатите от клиничното проучване WHI и проведените мета-анализни проучвания показват, че приложението на ХЗТ, самостоятелно или комбинирано с прогестаген, главно при здрави жени намалява риска от фрактура на бедрената кост, прешлените или други фрактури, в резултат на остеопороза. ХЗТ може да се използва за профилактика на фрактури при жени с ниска костна плътност и/или налична остеопороза, но данните за това са недостатъчни.

След две годишна терапия с Femoston 2/10, увеличението на костната минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб е било $6,7\% \pm 3,9\%$ (средно $\pm$ SD). Процентът на жени, при които КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб е запазена или увеличена по време на лечението с Femoston 2/10 е 94,5%. При Femoston 1/10 увеличението на КМП в лумбалния отдел е било $5,2\% \pm 3,8\%$ (средно $\pm$ SD), а процента жени без промяна или увеличение в КМП на лумбалния отдел е бил 93,0%. Femoston 1/10 също е имал ефект и върху КМП на бедрената кост. Увеличението след едногодишна терапия с 1 mg estradiol е било $2,7\% \pm 4,2\%$ (средно $\pm$ SD) измерено за шийката на бедрената кост, $3,5\% \pm 5,0\%$ (средно $\pm$ SD) за трохантера и $2,7\% \pm 6,7\%$ (средно $\pm$ SD) в триъгълника на Wards, а след две години лечение с 2 mg estradiol стойностите са били съответно $2,6\% \pm 5,0\%$; $4,6\% \pm 5,0\%$ и $4,1\% \pm 7,4\%$. Процентът на жените, при които КМП се е задържала или увеличила в трите бедрени зони след лечение с 1 mg estradiol е бил 67-78% и 71-88% след лечение с 2 mg estradiol.

5.2. Фармакокинетични свойства

Estradiol

След перорално приложение микронизирания estradiol се абсорбира бързо, но се метаболизира продължително. Основните неконюгирани и конюгирани метаболити са estrone и estrone sulphate. Тези метаболити могат да подпомогнат естрогенната активност директно или след превръщането им в estradiol. Estrone sulphate може да бъде подложен на enteroхепатална циркулация. В урината главните компоненти са глюкуронидите на estrone и estradiol.

Естрогените се секретират в млякото на кърмещи жени.

Dydrogesterone

Средно 63% от перорално приложения маркиран dydrogesterone се излъчва с урината. Екскрецията му е пълна след 72 часа. При хората dydrogesterone се метаболизира напълно.

Главният метаболит на dydrogesterone е 20- α -dihydrodydrogesteron (DHD) и присъства в урината главно като конюгат на глюкуроновата киселина. Обща черта на всички метаболити е, че запазват 4,6 диен-3-1 конфигурацията на основния компонент и отсъствие на 17 α -хидроксилране. Това обяснява липсата на естрогенни и андрогенни ефекти на dydrogesterone.

След перорално приложение на dydrogesterone, плазмените концентрации на DHD са значително по-високи от тези на dydrogesterone. Съотношенията на стойностите на AUC и C_{max} на DHD спрямо dydrogesterone са съответно 40 и 25. Dydrogesterone се абсорбира бързо. Стойностите на T_{max} за dydrogesterone и DHD са между 0,5 и 2,5 часа.

Времето на полуживот на dydrogesterone и DHD варира съответно от 5 до 7 и от 14 до 17 часа.

Dydrogesterone не се излъчва в урината като pregnanediol, както progesterone. Ето защо се запазва възможността за анализиране на ендогенната прогестеронова продукция, на базата на прегнандиоловата екскреция.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Дози над физиологичните (продължително предозиране) са били свързани с образуването на тумори в естроген-чувствителни органи при всички изследвани видове гризачи. Съществува определена разлика по отношение на токсикологията, фармакологията и фармакодинамика при различните видове. Промените наблюдавани при токсикологични проучвания при животни с dydrogesterone, са свързани с ефектите на прогестероноподобните съставки.

Дозите приемани от плъхове и мишки, достатъчни, за да предизвикат хормонално обусловени промени, не водят до канцерогенеза.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, hypromellose, maize starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, colouring agent.

<u>Оцветител в таблетките от:</u>	<u>Цвят</u>	<u>Оцветител</u>
1 mg estradiol and 5 mg dydrogesterone	оранжев	Opard Y-8734: titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), , iron oxide red (E172), hypromellose, macrogol 400

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място, недостъпно за погледа и достъпа на деца.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките са поставени в блистери, всеки от които съдържа 28 таблетки. Блистерите са направени от в PVC/PVDC или PVC-филм и са покрити с алуминиево фолио.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Solvay Pharmaceuticals B.V.,
C.J. van Houtenlaan 36,
1381 CP Weesp, The Netherlands

8. Регистрационен номер – 20020391

9. Дата на разрешаване за употреба на лекарствения продукт / подновяване на разрешението за употреба.

20.05.2002

10. Дата на (частична) актуализация на текста.

29.04.2005

