

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Листовка Приложение 2
Към РУ №: 11-1125, 03.12.07
Одобрено: 6/09.10.07

## ЛИСТОВКА ЗА ПАЦИЕНТА

**femoston® conti film-coated tablets/  
фемостон конти филмирани таблетки**

1 mg естрадиол (под формата на хемихидрат) и 5 mg дидрогестерон



Solvay Pharmaceuticals

**Уважаеми пациенти, моля, прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да употребявате това лекарство.**

*Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.*

*Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт. Това лекарство е предписано лично на Вас и не трябва да го давате на други. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.*

*Ако при Вас някоя нежелана лекарствена реакция протича тежко или ако забележите някакви нежелани лекарствени реакции, които не са от изброените в тази листовка, моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт.*

### **В тази листовка:**

- 1. Какво представлява Фемостон конти и за какво се използва**
- 2. Преди да започнете да употребявате Фемостон конти**
- 3. Как да приемате Фемостон конти**
- 4. Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон конти**
- 5. Съхраняване на Фемостон конти**
- 6. Друга информация**

### **1. Какво представлява Фемостон конти и за какво се използва?**

Фармакотерапевтична група: продължителна комбинирана хормонозаместителна терапия (комбинация от естрадиол и дидрогестерон).

#### **Терапевтични показания:**

Хормонозаместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенов дефицит при жени в менопауза.

За профилактика на остеопорозата при жени в менопауза с висок риск за поява на фрактури, които имат непоносимост или противопоказания за приложение на други лекарства, одобрени за превенция на остеопороза.

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

### **Как действа Фемостон конти?**

#### **Естрадиол**

Лекарственото вещество – естрадиол, е химично и биологично идентично с произвеждания в човешкия организъм (ендогенен) естрадиол и затова се класифицира като човешки естроген. Естрадиолът е първичен естроген и е най-активния от яйчниковите хормони. Ендогенните естрогени участват в определени функции на матката и допълнителните органи, включително в пролиферацията на ендометриума (нарастването на най-вътрешния слой на матката) и цикличните промени в маточната шийка и влагалището. Естрогените играят важна роля в метаболизма на костната и мастната тъкани. Освен това естрогените повлияват и автономната нервна система и могат да имат индиректни положителни психотропни въздействия.

#### **Дидрогестерон**

Дидрогестеронът е перорален активен прогестерон, който има активност, съпоставима с парентерално приложения прогестерон (такъв, който не се прилага през храносмилателната



система). В контекста на ХЗТ, дидрогестеронът продуцира завършен секреторен ендометриум в естрогенчувствителна матка, като осигурява протекция за естроген-индуцирания по-висок риск за ендометриална хиперплазия и/или канцерогенеза, без да проявява нежеланите лекарствени реакции, характерни за андрогените. Тъй като естрогените спомагат за нарастването на ендометриума, те увеличават риска от ендометриална хиперплазия (силно разрастване на ендометриума) и рак. Добавянето на прогестерон силно намалява естроген-индуцирания риск от ендометриална хиперплазия в жени, които не са хистеректомирани (т.е. не е отстранена оперативно матката).

Информация от клинични проучвания

- Облекчаване на симптомите на естрогенов дефицит и кървене

Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига в първите няколко седмици от терапията. При приложение на фемостон 2/10 възстановяване на месечното кървене настъпва при около 90% от пациентките, като то е със средна 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 фемостон 1/10, 75-80% от жените са имали регулярно кървене. Началният ден и продължителността на кървене, както и броят на жените с интермитентно (периодично) кървене, са същите, 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).

- Профилактика на остеопорозата

Естрогеновата недостатъчност при менопауза се асоциира с ускоряване на костния катаболизъм (разграждане) и намаляване на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протективният ефект съществува само по време на терапията. След спиране на ХЗТ, костната маса се губи с подобна скорост, като при нелекуваните 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 остеопорозата. ХЗТ може да профилактира фрактури при жени с ниска костна плътност и/или налична остеопороза, но данните за това са недостатъчни.

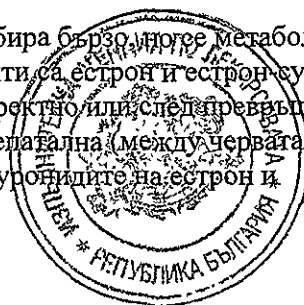
След двегодишна терапия с фемостон 2/10, увеличението на костната минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб е било  $6,7\% \pm 3,9\%$  (средно  $\pm$  SD). Процентът на жени, при които КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб е запазена или увеличена по време на лечението е 94,5%. При Femoston 1/10 увеличението на КМП в лумбалния отдел е било  $5,2\% + 3,8\%$  (средно  $\pm$ SD), а процентът 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.

Фармакокинетични свойства

#### Естрадиол

След перорално приложение микронизираният естрадиол се абсорбира бързо и бързо се метаболизира продължително. Основните неконюгиран и конюгиран метаболити са естрон и естрон сулфат. Тези метаболити могат да подпомогнат естрогенната активност директно или след превръщането им в естрадиол. Естрон сулфат може да бъде подложен на ентерохелатална (между червата и черния дроб) циркулация. В урината главните компоненти са глюкуронидите на естрон и естрадиол.

Естрогените се секретират в млякото на кърмещи жени.



### Дидрогестерон

Средно 63% от перорално приложения маркиран дидрогестерон се излъчва с урината. Екскрецията му завършва в рамките на 72 часа. При хората dydrogesterone се метаболизира напълно.

Главният метаболит на дидрогестерон е 20- $\alpha$ -дихидродидрогестерон (ДХД) 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 $\alpha$ -хидроксилиране. Това обяснява липсата на естрогенни и андрогенни ефекти на дидрогестерон. След перорално приложение на дидрогестерон, плазмените концентрации на ДХД са значително по-високи от тези на дидрогестерон: Съотношенията на стойностите на AUC и C<sub>max</sub> (стойности, показващи разпределението на лекарството в кръвта) на ДХД спрямо дидрогестерон са съответно 40 и 25. Дидрогестерон се абсорбира бързо. Стойностите на T<sub>max</sub> за дидрогестерон и ДХД са между 0,5 и 2,5 часа.

Времето на полуживот на дидрогестерон и ДХД варира съответно от 5 до 7 и от 14 до 17 часа. Дидрогестерон не се излъчва в урината като прегнандиол, както прогестерона. Ето защо се запазва възможността за анализиране на ендогенната прогестеронова продукция, на базата на прегнандиоловата екскреция.

## **2. Преди да започнете да употребявате Фемостон конти**

### **Не приемайте Фемостон конти :**

- Ако сте алергични към естрадиол или дидрогестерон или някое от помощните вещества на фемостон конти
- Ако някое от следните състояния се отнася за вас:
  - диагностициран или предполагаем рак на млечната жлеза;
  - диагностициран или предполагаем естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален рак);
  - диагностицирани или подозирани прогестерон-зависими неоплазми
  - неизяснено генитално кървене;
  - нелекувана ендометриална хиперплазия;
  - прекаран идиопатичен или наличен венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен тромбемболизъм);
  - активна или наскоро прекарана артериална тромбемболична болест (напр. гръдна жаба, миокарден инфаркт);
  - активно чернодробно заболяване или минало чернодробно заболяване, след което чернодробните ензими не са се върнали в нормалните си стойности;
  - известна свръхчувствителност към лекарствените или някое от помощните вещества;
  - порфирия;

В случаите, когато лекарството е предписано на жени, които не са в менопауза:

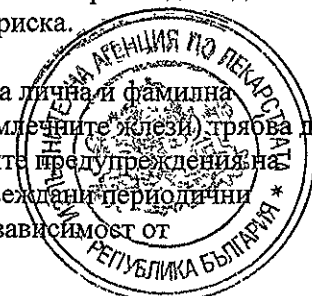
- диагностицирана или подозирана бременност

### **При употребата на Фемостон конти обръщайте особено внимание**

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само в случаите, в които симптомите влошават качеството на живот. Във всички случаи трябва 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 лична и фамилна анамнеза. Физикалният преглед (включително на тазовите органи и млечните жлези) трябва да бъде извършен с оглед на това и на противопоказанията и специалните предупреждения на лекарството. 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. Вашият лекар ще Ви информира за промените в гърдите, които трябва да съобщавате на лекар или медицинска сестра. Трябва да бъдат провеждани изследвания, включително мамография, според съвременната практика за проследяване и в зависимост от 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 повторят или да се влошат по време на лечението с Фемостон конти:

- 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 (сестра, майка);
- хипертония;
- чернодробни увреждания (напр. чернодробен аденом);
- захарен диабет с или без съдово засягане;
- холелитиаза (камъни в жлъчката);
- 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 (вижте “Не приемайте Фемостон конти”), както и във следните ситуации:

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

Ендометриална хиперплазия.

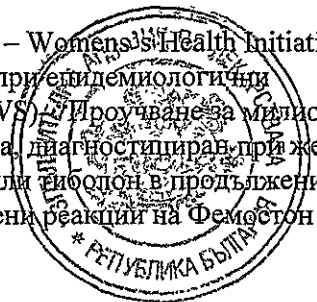
Рискът за развитие на ендометриална хиперплазия или ендометриален рак нараства, когато естрогените са приемани самостоятелно за дълги периоди от време (вижте “Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон конти”). При нехистеректомирани жени (със запазена матка) прибавянето на прогестаген за минимум 12 дни на цикъл значително намалява риска.

Кървене

Внезапно кървене или зацапващо кървене може да се появи в първите месеци от лечението. Ако внезапно кървене или зацапващо кървене се появи известно време след началото на терапията или продължи след прекъсването ѝ, необходимо е да се търси причината, като може да е необходимо извършване на ендометриална биопсия (взимане на парченце от най-вътрешния слой на матката), за да бъде изключено наличието на ендометриален рак.

Рак на млечната жлеза

При рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване – Womens's Health Initiative study (WHI)- проучване “Инициатива за женско здраве”, както и при епидемиологични проучвания, включително проучването Million Women Study (MWS) “Проучване за милион жени”, е установено нарастване на риска за рак на млечната жлеза, диагностициран при жени, употребяващи естрогени, естроген-прогестагенови комбинации или естроген в продължение на няколко години като ХЗТ (вижте “Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон конти”).



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

При MWS беше 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 периодично 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 медикамент, съдържащ конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон ацетат (ККЕ + МПА), е било свързано с развитието на рак на млечната жлеза, като лезиите (раковите изменения) са били малко по-големи по размери и по-често са били с метастази в регионалните лимфни възли, спрямо лезиите, диагностицирани в плацебо групата.

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

#### Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск за развитие на венозен тромбоемболизъм (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 жените използващи в сравнение с жените не използващи ХЗТ. При не използващите 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 период от 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. Появата на тези инциденти най-вече се отнася за първата година от ХЗТ, отколкото за по-късно.

- Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, тежка форма на затлъстяване (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>) 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 повиши този риск. Наличието на лична или фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или поредни спонтанни аборт, изисква изследване, за да се изключи тромботична предразположеност. До поставянето на окончателна диагноза или назначаването на противосъсирваща терапия, прилагането на ХЗТ при такива пациенти трябва да се разглежда като противопоказно. Тези жени, които вече са на антикоагулантно (противосъсирващо) лечение, изискват внимателна преценка на съотношението риск-полза при прилагането на ХЗТ.
- Рискът от ВТЕ може временно да бъде повишен при продължително обездвижване, голяма травма или операция. Както при всички следоперативни пациенти е необходимо съвместно провеждане на профилактични мерки за предотвратяване на следоперативния венозен тромбоемболизъм. 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 лечението не бива да става преди жената да е напълно раздвижена.
- Ако след началото на лечението се развие ВТЕ, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекуващия си лекар незабавно, щом усетят симптомите на евентуално развиващ се тромбоемболизъм (например болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, задух).



### Ишемична болест на сърцето (гръдна жаба)

В рандомизирани клинични проучвания не са установени положителни ефекти върху сърдечносъдовата система при продължително прилагане на комбинирани конюгирани естрогени с МПА. При две обширни клинични проучвания (WHI и HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) беше установено вероятно повишаване на риска за сърдечно-съдова заболяемост през първата година от терапията и като цяло липса на положителни ефекти. Съществуват ограничени данни от рандомизирани клинични проучвания, проведени за установяване на ефектите на други лекарства, използвани за ХЗТ, върху сърдечно-съдовата заболяемост или смъртност. Ето защо не е ясно дали тези резултати могат да бъдат отнесени към други продукти, използвани за ХЗТ.

### Ишемичен инсулт

При едно обширно рандомизирано клинично проучване (WHI-trial) е установено, като вторичен ефект, повишен риск за ишемичен инсулт при здрави жени, които са били 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 (рак на яйчника)

При някои епидемиологични проучвания е установено, че при жени с отстранена матка 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 комбинирани лекарства за 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 проследявани, тъй като при тях се очаква, концентрацията на циркулиращите лекарствени вещества на Фемостон конти да е повишена.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно проследявани 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 тиронид-свързващия глобулин (ТСГ), което води до високи нива на тоталния циркулиращ тироиден хормон (хормон на щитовидната жлеза), установено чрез измерване на протеин-свързващия йодин (ПСЙ), на  $T_4$  (измерени чрез колонен или радио-имунологичен анализ) или на  $T_3$  (чрез радио-имунологичен анализ). Захващането на  $T_3$  е намалено, което води до повишаване на ТСГ. Концентрациите на свободния  $T_3$  и  $T_4$  са непроменени. И други свързващи протеини може да са повишени в серума, напр. кортикоид-свързващия глобулин (КСГ), свързващия глобулин за половите хормони (СПХ), което съответно води до повишена циркулация на кортикостероиди (хормони на надбъбречните жлези) и полови стероиди. Свободните или биологично активните фракции на хормоните са непроменени. Може и други плазмени протеини да са повишени (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Няма убедителни доказателства за подобрене на когнитивната (познавателната) функция. Има известни доказателства от проучването WHI в насока повишаване на риска за евентуално развитие на деменция при жени, които започват продължителна терапия на комбинирани



конюгирани конски естрогени и МПА след 65 годишна възраст. Не е ясно дали резултатите могат да бъдат отнесени към по-млади жени в менопауза 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 (периодът около менопаузата), трябва да бъдат съветвани да употребяват нехормонални методи за предпазване от бременност.

Като правило употребата на Femoston Conti в перименопаузалния период не се препоръчва.

### **Прием с други лекарства**

- метаболизмът на естрогените може да бъде повишен при едновременното им приложение със субстанции, известни като индуциращи ензимите на лекарствения метаболизъм, особено P450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и противоифекциозни (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренз);

- ритонавир, нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори тук проявяват индуциращи свойства при едновременна употреба със стероидни хормони;

- билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените;

- клинично, повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намалени ефекти и промени в маточното кървене.

Не са известни лекарствени взаимодействия за дидрогестерон.

Моля, информирайте Вашия лекуващ лекар, ако приемате или сте взимали напоследък някакви други лекарства, включително такива без рецепта.

### Прием на Фемостон конти с напитки и храни

Фемостон конти може да бъде приеман независимо от приемането на храната.

### **Бременност и кърмене**

Фемостон конти не е показан при бременни. Ако възникне бременност по време на терапията с Фемостон конти, то лечението трябва веднага да се прекъсне.

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

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

Фемостон конти не е показан при кърмещи жени (*вижте също точка 1*).

### **Шофиране и работа с машини**

Фемостон конти не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

### **Важна информация за някои от помощните вещества на Фемостон конти**

Лактоза монохидрат: ако лекар Ви е информирал, че имате непоносимост към някои захари, обърнете се към Вашия лекуващ лекар преди да започнете да употребявате това лекарство.

### **3. Как да приемате Фемостон конти?**

Дозировката е една таблетка дневно. Приемът на Фемостон конти трябва да продължи без прекъсване.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се използва минималната ефективна доза за най-краткия период (*вижте точка 1*).



#### Профилактика на остеопорозата

При назначаване на хормонозаместителна терапия за профилактика на постменопаузалната остеопороза трябва да се има предвид известните му ефекти върху костната маса, които са дозозависими (**вижте точка 1**) и индивидуалната поносимост на лечението.

#### **Ако приемете повече Фемостон конти, отколкото трябва:**

Двете субстанции – естрадиол и дидрогестерон са с ниска токсичност. Теоретично може да възникнат гадене, повръщане, сънливост или замайване. При предозиране не се налага специфично лечение. Информацията до тук се отнася и за предозиране при деца.

#### **Ако забравите да приемете Фемостон конти:**

Не взимайте двойна доза (2 таблетки), за да наваксате пропуснатата таблетка.

#### **Ако спрете да взимате Фемостон конти**

Ако имате някакви въпроси за приложението на това лекарство, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон конти?**

Както всички лекарства, така и Фемостон конти може да има нежелани лекарствени реакции, въпреки, че те не се проявяват при всички.

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани по време на клинични проучвания и след пускане на пазара на лекарството:

##### Чести (честота 1-10%):

Главоболие, мигрена, гадене, болка в корема, подуване на корема, спазми в краката, болка и повишена чувствителност на гърдите, внезапно кървене или зацапване, болка в таза, слабост, отслабване/напълняване.

##### Нечести (честота под 1%):

Гъбички във влагалището, нарастване на размерите на лейомиома, депресия, променено либидо, нервност, замайване, венозен тромбоемболизъм, възпаление на жлъчката, алергични кожни реакции, обриви, уртикария, сърбеж, болка в гърба, промени в цервикалната (на шийката на матката) ерозия, промени в цервикалната секреция, дисменорея, периферен оток.

##### Редки (честота под 0,1%):

Непоносимост към контактни лещи; изостряне на корнеалния ъгъл; промени в чернодробната функция, понякога с астения и общо неразположение, жълтеница и болка в корема; нарастване на гърдите; пременструално-подобен синдром.

##### Много редки (честота под 0.01%):

Хемолитична анемия; хорея; миокарден инфаркт; инсулт; повръщане; хлоазма или мелазма (кожни петна), които могат да останат и след прекъсване на лечението, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура, ангиоедем, влошаване на порфирия.

Във всяка от групите по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени по реда на намаляване на сериозността 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: 1,21-0,40).





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 тиболон (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 е изчислено спрямо известната честота на рака на млечната жлеза, в развитите страни че:

- При 32 на всеки 1000 жени, неизползващи 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 на 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 2).

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

- естроген-зависими неоплазми – доброкачествени и злокачествени, напр. ендометриален карцином\*\*;
- прогестерон-зависими неоплазми;
- венозният тромбемболизъм, напр. дълбока тромбоза на долни 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 2;
- вероятно развитие на деменция (вижте точка 2);

#### \*\* Ендометриален карцином (рак на най-вътрешния слой на матката)

При жени със запазена матката, рискът за развитие на ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства право пропорционално с продължителността на самостоятелното приложение на естрогени. Позовавайки се на данните от епидемиологични



проучвания, най-добра преценка на риска е тази 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, варира от 2 до 12 пъти спрямо риска при жени, които не приемат ХЗТ. Прибавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия, намалява риска значително. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане много тежка или забележите някакви нежелани лекарствени реакции, които не са описани в тази листовка, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

### **5. Съхраняване на Фемостон конти**

Съхранявайте това лекарство на място, на което децата не могат да го стигнат или видят. Не го употребявайте след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката. Не го съхранявайте при температура над 30°C. Съхранявайте го в оригиналната опаковка.

### **6. Друга информация**

#### Какво съдържа Фемостон конти?

Лекарствените вещества са естрадиол (= 17 β-естрадиол под формата на хемихидрат) и дидрогестерон.

Фемостон конти съдържа 1 mg естрадиол (= 17 β-естрадиол под формата на хемихидрат) и 5 mg дидрогестерон.

#### *Помощни вещества:*

- Лактоза монохидрат, хипромелоза, царевично нишесте, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- Opady OY-8734: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), хипромелоза, макрогол 400.

#### Как изглежда и какво съдържа една опаковка Фемостон конти?

Таблетката Фемостон конти е кръгла, двойноизпъкнала, оранжева, филмирана, за перорално приложение, с шамповани „397” от едната страна и “S” от другата.

Таблетките са опаковани в блистери по 28 броя. Блистерите са направени от PVC/PVDC или PVC филм с алуминиево фолио.

### **7. Притежател на разрешението за употреба и производител:**

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

Информацията в тази листовка е ограничена.

За допълнителна информация, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

### **8. Дата на последна редакция на текста:**

Април 2005

