

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фемостон 2 mg/10 mg / Femoston® 2 mg/10 mg.
Филмирани таблетки/Film coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 опаковка Фемостон 2 mg/10 mg съдържа 28 филмирани таблетки – 14 керемиденочервени и 14 жълти.

Във всяка керемиденочервена таблетка се съдържат 2 mg естрадиол хемихидрат (estradiol hemihydrate) за първите 14 дни от цикъла.

Във всяка жълта таблетка се съдържат 2 mg естрадиол хемихидрат (estradiol hemihydrate) и 10 mg дидрогестерон (dydrogesterone) за следващите 14 дни от 28 дневния цикъл.

За пълния списък на помощните вещества на продукта, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Керемиденочервени - кръгли, двойноизпъкнали, с щампа „S” от едната страна и „379” от другата.

Жълти - кръгли, двойноизпъкнали, с щампа „S” от едната страна и „379” 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

Трябва да се приемат по 1 таблетка, съдържаща 2 mg естрадиол хемихидрат дневно, през първите 14 дни от 28 дневен цикъл и по 1 таблетка, съдържаща 2 mg естрадиол хемихидрат и 10 дидрогестерон дневно, през останалите 14 дни.

Веднага след 28 дневния цикъл трябва да се започне следващ цикъл на лечение. Пациентките трябва да приемат перорално по една таблетка дневно, според указаната на опаковката последователност. Приемът на лекарството трябва да продължи без прекъсване.

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).

Лечение на постменопаузалните симптоми:

Лечението трябва да започне с Фемостон 1 mg/10 mg. Лечението зависи от клиничния отговор и индивидуалните нужди на пациентката. Ако оплакванията, свързани с естрогенов дефицит персистират, дозата би могла да се увеличи с използването на Фемостон 2 mg/10 mg.

Профилактика на остеопорозата:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-3092, 04.10.08
Одобрено:	19/17.06.08



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

4.3. Противопоказания

- Диагностициран или суспектен карцином на млечната жлеза;
- диагностициран или суспектен естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален карцином);
- недиагностицирано генитално кървене;
- нелекувана ендометриална хиперплазия;
- прекаран идиопатичен или наличен венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм);
- активен или наскоро прекаран артериален тромбемболизъм (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 някои 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 за 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. 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 могат особено да се влошат или да рецидивират по време на лечението с Фемостон 2 mg/10 mg:

- лейомиома (утеринни фиброми) или ендометриоза;
- анамнеза 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 със или без съдово засягане;
- холелитиаза;
- мигрена или (силно) главоболие;



- системен лупус еритематозус;
- анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу);
- епилепсия;
- астма;
- остеосклероза.

Причини за незабавно спиране на терапията:

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

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- сигнификантно 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, необходимо е 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) – проучване “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 (вижте 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 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 (E2) 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 приложението му.

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 регионалните лимфни възли, спрямо лезиите, диагностицирани в плацебо групата.

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

Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен 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 установен 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 ХЗТ, отколкото за по-късно.

- 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 агравира 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 поставянето 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 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 терапията не бива да става преди жената да е напълно раздвижена.

- Ако след началото на лечението се развие ВТЕ, приемът на лекарството трябва да се преустанови. Пациентките трябва да се посъветват да потърсят лекуващия си лекар незабавно щом усетят симптоми на евентуално развиващ се тромбоемболизъм (например болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, диспнея).

Исхемична болест на сърцето

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, Сърце и Естроген/прогестин Заместителна терапия) беше установен вероятен повишен риск за сърдечно-съдова заболяемост през първата година от терапията и като цяло липса на положителни ефекти върху сърдечно-съдовата система. Съществуват ограничени данни от рандомизирани клинични проучвания, проведени за установяване на ефектите на други медикаменти, 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) беше 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 Фемостон 2 mg/10 mg да е повишена.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на естроген- или хормон-заместителна 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 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 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 (СПХ), което съответно води до повишена циркулация на кортикостероиди и полови стероиди. Свободните или биологично активните фракции на хормоните са непроменени. Възможно е повишаването и на други плазмени протеини (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Няма убедителни доказателства за подобрене на когнитивната функция. Има известни доказателства от проучването WHI в насока повишаване риска за евентуално развитие на деменция при жени, които започват продължителна терапия с 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, трябва да бъдат съветвани да употребяват нехормонални методи на контрацепция..

4.5. 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).
- 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 дидрогестерон.



Фемостон 2 mg/10 mg може да бъде приеман независимо от храненията.

4.6. Бременност и кърмене

Фемостон 2 mg/10 mg не е показан при бременност. Ако възникне бременност по време на терапията с Фемостон 2 mg/10 mg, лечението трябва незабавно да бъде прекратено.

Клинично не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции на дидрогестерон 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.

Фемостон 2 mg/10 mg не е показан при кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фемостон 2 mg/10 mg 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. изолир
Инфекции и заразявания		Вагинална кандидоза		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени, неуточнени		Нарастване на размерите на лейомиома		
Увреждания на кръвоносната и лимфна системи				Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувствителност
Психични Нарушения		Депресия, Променено либидо, нервност		
Нервна система	Главоболие, мигрена	Виене на свят		Хорея
Очни нарушения			Непоносимост към контактни лещи, изостряне на корнеалния ъгъл	
Сърдечни нарушения				Миокарден инфаркт
Съдови увреждания		Венозен тромбемболизъм*		Инсулт
Храносмилателни Нарушения	Гадене, абдоминална болка, флатуленция			Повръщане
Хепатобилиарни нару		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 полова система и млечни жлези	Болка/чувствителност на гърдите, внезапно кървене или зацапващо кървене, пелвисна болка	Промени в цервикалната ерозия, промени в цервикалната секреция, дисменорея	Уголемяване на гърдите, пременструално-подобен синдром	
Конгенитални и фамилни/генетични нарушения				Обостряне на порфири
Общи нарушения и реакции на мястото на апликацията	Астения	Периферен едем		
Изследвания	Увеличение/намаление на телесното тегло			

* за повече информация вижте по-долу

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

Рак на млечната жлеза

Според резултатите от много епидемиологични проучвания и рандомизираното 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 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 е изчислено, спрямо известната в развитите страни честота на рака на млечната жлеза, че:

При 32 на всеки 1000 жени, неизползващи ХЗТ, е възможно развитие 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 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**;
- 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 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 право пропорционално 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, рискът за развитие на ендометриален карцином сред жени, употребяващи естрогени, е от 2 до 12 пъти по-висок спрямо риска при жени, които не приемат ХЗТ. Прибавянето на прогестаген към самостоятелната естрогенова терапия намалява риска значително.

4.9. Предозиране



Естрадиол и дидрогестерон 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 G03FB08 (естрогени: урогенитална система и полови хормони).

Последователна хормонозаместителна терапия (комбинирана терапия с естрадиол и дидрогестерон).

Естрадиол:

Активната съставка естрадиол (под формата на хемихидрат) е химично и биологично идентична с ендогенния човешки естрадиол 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 може да имат индиректно положително психотропно действие.

Дидрогестерон:

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

В контекста на ХЗТ, дидрогестерон 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 за 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 Фемостон 2 mg/10 mg 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 Фемостон 1 mg/10 mg, 75-80% от жените са с регулярно кървене. Началният ден и продължителността на кървене, както и броя на жените с интермитентно (периодично) кървене, беше същото, както и при Фемостон 2 mg/10 mg, 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 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 с подобна скорост, като при нелекуваните жени.

Резултатите от клиничното проучване WHI и проведените мета-анализни проучвания показват, че приложението на ХЗТ, самостоятелна или комбинирана с прогестаген, главно при здрави жени намалява риска за фрактура на бедрената кост, прешлените или за друга фрактури, резултат на остеопороза. 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 mg/10 mg, увеличението на костната минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб е било $6.7\% \pm 3.9\%$ (средно \pm SD). Процентът жени, при които КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб е запазена или увеличена по време на лечение с Фемостон 1 mg/10 mg, е 94.5%. При Фемостон 1 mg/10 mg увеличението на КМП в лумбалния отдел е било $5.2\% + 3.8\%$ (средно \pm SD), а процента жени без промяна или увеличение в КМП на лумбалния отдел е бил 93.0%. Фемостон също е имал ефект и върху КМП на бедрената кост. Увеличението след двегодишна терапия с 1mg естрадиол 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 тригълника на Wards, а след две години лечение с 2mg естрадиол 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 естрадиол е бил 67-78% и 71-88% след лечение с 2 mg естрадиол.

5.2. Фармакокинетични свойства

Естрадиол

След перорално приложение микронизираният естрадиол 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 естрадиол. Estrone sulphate може да бъде подложен на ентерохепатална циркулация. В урината главните компоненти са глюкоронидите на estrone и естрадиол.

Естрогените се секретират в млякото на кърмещите жени.

Дидрогестерон

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

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

След перорално приложение на дидрогестерон, плазмените концентрации на DHD са значително по-високи от тези на дидрогестерон. Съотношенията на стойностите на AUC и C_{max} на DHD спрямо дидрогестерон са съответно 40 и 25. Дидрогестерон се абсорбира бързо. Стойностите на T_{max} за дидрогестерон и DHD са между 0.5 и 2.5 часа.

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

Дидрогестерон 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 предозирание) 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 фармакодинамиката при различните видове. Промените, наблюдавани при токсикологични проучвания при животни с дидрогестерон, 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

- Лактоза - монохидрат, хипромелоза, царевично нишесте, колоиден, безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат;



- оцветител.

Оцветител в
таблетките от:

Цвят

2 mg естрадиол	керемидено червен	Орадрю ОУ-6957: титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), хипромелоза, макрогол 400, талк.
2 mg естрадиол и 10 mg дидрогестерон	жълт	Орадрю ОУ-02В22764: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), хипромелоза, макрогол 400, талк.

6.2. Физикохимични 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 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, Холандия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР – 9700102

**9. ДАТА НА РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА – август 2008**

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА – август 2008

