

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Femoston mite

1 mg (białe), 1 mg + 10 mg (szare), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

14 tabletek białych - każda tabletkę zawiera 1 mg 17 β -estradiolu (*Estradiolum*) (w postaci estradiolu półwodnego) i 14 tabletek szarych - każda tabletkę zawiera 1 mg 17 β -estradiolu (*Estradiolum*) (w postaci estradiolu półwodnego) i 10 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „379” po jednej stronie.

Tabletki zawierające 1 mg 17 β -estradiolu: białe.

Tabletki zawierające 1 mg 17 β -estradiolu i 10 mg dydrogesteronu: szare.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w przypadku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów u kobiet, u których od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 6 miesięcy.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań, u których występują objawy nietolerancji innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy lub, u których stosowanie takich leków jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenia dotyczące leczenia kobiet po 65 roku życia są ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Estrogen podawany jest w sposób ciągły. Progestagen jest dodawany na 14 ostatnich dni 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.

Leczenie rozpoczyna się od przyjmowania jednej białej tabletki na dobę przez pierwsze 14 dni, a następnie jednej szarej tabletki na dobę przez kolejne 14 dni, tak jak wskazuje 28-dniowy kalendarz zamieszczony na blistrze.

Femoston mite należy przyjmować w sposób ciągły, bez przerw pomiędzy opakowaniami.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę w możliwie najkrótszym czasie (patrz także rozdział 4.4).

Na ogół leczenie metodą sekwencyjną złożoną powinno się rozpoczynać od produktu Femoston mite.

Następnie dawkowanie może zostać dostosowane w zależności od odpowiedzi klinicznej. U pacjentek, u których następuje zmiana leczenia z innego produktu stosowanego metodą ciągłą sekwencyjną lub cykliczną, należy zakończyć 28-dniowy cykl leczenia, a następnie rozpocząć przyjmowanie produktu Femoston mite.

U pacjentek, u których następuje zmiana leczenia z produktu stosowanego metodą ciągłą złożoną, leczenie może być rozpoczęte dowolnego dnia.

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

Femoston mite może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dzieci i młodzież

Femoston mite nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Rak piersi w wywiadzie lub jego uzasadnione podejrzenie
- Rozpoznane lub uzasadnione podejrzenie występowania estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak *endometrium*)
- Rozpoznane lub uzasadnione podejrzenie występowania nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczony rozrost *endometrium*
- Przebyta lub występująca obecnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Znane zaburzenia zakrzepowe (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4.)
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienna serca, zawał serca)
- Ostra lub przebyta choroba wątroby, do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby
- Porfiria
- Stwierdzona nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ w leczeniu objawów menopauzy powinna być rozpoczynana jedynie wtedy, gdy objawy te wpływają negatywnie na jakość życia pacjentki. Zawsze powinno się rozważyć potencjalne ryzyko i spodziewane korzyści związane z leczeniem. Oceny takiej powinno się dokonywać przynajmniej raz w roku, a terapia powinna być kontynuowana, tak długo jak korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Ponieważ poziom ryzyka bezwzględny u młodszych kobiet jest niski, stosunek potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka u tych kobiet może być korzystniejszy niż u kobiet starszych.

Wywiad i badanie przedmiotowe/monitorowanie

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

Stany wymagające szczególnego nadzoru

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

- Mięśniaki gładkie (włókniakomięśniaki gładkie macicy) lub endometrioza
- Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej)
- Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z obecnością lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (ciężkie) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Rozrost *endometrium* w wywiadzie (patrz niżej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

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

- Żółtaczkę lub pogorszenie się czynności wątroby
- Istotny wzrost ciśnienia tętniczego
- Pojawienie się bólów głowy o typie migrenowym
- Ciąża

Rozrost i rak *endometrium*

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu *endometrium* i rozwoju raka *endometrium* ulega zwiększeniu, gdy przez dłuższy okres czasu są stosowane same estrogeny. Odnotowany wzrost ryzyka raka *endometrium* jest od 2 do 12 razy większy u kobiet stosujących same estrogeny niż u niestosujących i zależy od czasu trwania terapii i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko pozostaje zwiększone przez okres przynajmniej 10 lat.
- U kobiet z zachowaną macicą cykliczne dodanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w miesiącu/cyklu 28 dniowym lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej może zapobiegać zwiększeniu ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ z samymi estrogenami.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić przejściowe krwawienia oraz plamienia śródcykliczne. Jeśli krwawienia lub plamienia pojawiają się w późniejszym okresie lub utrzymują

się mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę, która może obejmować biopsję *endometrium* w celu ustalenia przyczyny krwawień i wykluczenia nowotworu *endometrium*.

Rak piersi

Dane wskazują na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ i prawdopodobnie również HTZ w postaci terapii samymi estrogenami co jest zależne od czasu trwania HTZ.

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

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

Terapia samymi estrogenami

- Badanie WHI nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących HTZ w postaci monoterapii estrogenami. Badania obserwacyjne w większości wykazały niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi w tej grupie pacjentek, które jest jednak znacznie mniejsze niż ryzyko dotyczące pacjentek stosujących terapię skojarzoną estrogenowo-progestagenową (patrz punkt 4.8).

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

HTZ, szczególnie w postaci terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej, prowadzi do wzrostu gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Długotrwale (co najmniej 5-10 lat) stosowanie HTZ w postaci terapii samymi estrogenami było związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka jajnika (patrz punkt 4.8). Wyniki niektórych badań, w tym badanie WHI, wskazują, że długotrwale stosowanie HTZ w postaci skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej może powodować podobne lub nieco mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- HTZ jest związana z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tzn. pojawieniem się zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. epizodu jest największe w czasie pierwszego roku stosowania HTZ, niż w okresie późniejszym (patrz punkt 4.8).
- U pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami zakrzepowymi ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone. HTZ dodatkowo zwiększa to ryzyko. HTZ w tej grupie pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Ogólnie uznawane czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, starszy wiek, operacje chirurgiczne, przedłużone unieruchomienie, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża, połów, toczeń rumieniowaty układowy i rak. Brak jednoznacznej opinii dotyczącej możliwej roli zylaków w ryzyku wystąpienia ŻChZZ.

- Jak u wszystkich pacjentów po przebytych operacjach należy zachować środki profilaktyczne, mogące zapobiec rozwojowi ŻChZZ. Zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ na 4 do 6 tygodni przed planowaną operacją i następującym po niej przedłużonym unieruchomieniem. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia do czasu powrotu pacjentki do pełnej aktywności.
- U kobiet, u których nie wystąpiła ŻChZZ, ale wystąpiła w młodym wieku u krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa można zaproponować badanie przesiewowe po dokładnym rozważeniu jego ograniczeń (badanie przesiewowe ujawnia tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych).
- HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe zostaną stwierdzone na podstawie obciążeń rodzinnych lub zaburzenie określone jest jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja tych zaburzeń).
- U kobiet stosujących przewlekłe leki przeciwkrzepliwe należy starannie rozważyć stosunek ryzyka do spodziewanych korzyści związanych z HTZ.
- Wystąpienie ŻChZZ po rozpoczęciu stosowania HTZ wymaga przerwania leczenia. Pacjentka powinna być powiadomiona o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym natychmiast, gdy pojawią się objawy mogące wskazywać na możliwość choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk kończyny, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

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

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

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

Terapia samymi estrogenami

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

Niedokrwienny udar mózgu

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

Inne stany kliniczne

- Z uwagi na retencję płynów powodowaną przez estrogeny, pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają szczególnego nadzoru.
- Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertriglicydemią, u których prowadzona jest hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego nadzoru. Istnieją pojedyncze doniesienia wystąpienia zapalenia trzustki u tych pacjentek w następstwie znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów pod wpływem leczenia.
- Estrogeny powodują zwiększenie aktywności globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia ogólnej aktywności hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem (PBI), T4 (metodą kolumnową albo

radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem zwiększonej aktywności TBG jest zmniejszenie wychwytu T3 przez żywice. Aktywność wolnej T4 i wolnej T3 nie ulega zmianie. Zwiększać może się aktywność innych białek wiążących obecnych we krwi, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co będzie prowadziło do zwiększenia stężenia we krwi odpowiednio: kortykosteroidów i hormonów płciowych. Aktywność hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie nie ulega zmianie. Zwiększone mogą być aktywności innych białek osocza (substratu dla angiotensyny/reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).

- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody o zwiększonym ryzyku prawdopodobnie otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą skojarzoną lub HTZ samymi estrogenami w wieku powyżej 65 lat.
- Produkt zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być podawany pacjentkom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

To skojarzenie estrogenu i progestagenu, które zawiera produkt nie działa antykoncepcyjnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji z innymi lekami.

Skuteczność stosowania estrogenów i progestagenów może ulec zmniejszeniu:

- Metabolizm estrogenów i progestagenów może ulec przyspieszeniu w warunkach jednoczesnego stosowania substancji indukujących aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie leków, w szczególności enzymów cytochromu P450: 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. Do środków tych należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) i przeciwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).
- Rytonawir i nelfinawir pomimo, że znane są jako silne inhibitory enzymów cytochromu P450: 3A4, 3A5, 3A7, to stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.
- Preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą nasilać metabolizowanie estrogenów i progestagenów na drodze cytochromu P450 3A4.
- Skutkiem klinicznym zwiększonego metabolizmu estrogenów i progestagenów może być ich słabsze działanie i zmiana profilu krwawień z dróg rodnych.

Estrogeny mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych:

Same estrogeny mogą hamować metabolizm produktów leczniczych poprzez hamowanie kompetycyjne enzymów cytochromu P450. Należy mieć to na uwadze zwłaszcza w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak:

- takrolimus i cyklosporyna A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanyl (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2).

Klinicznie może to prowadzić do wzrostu stężenia tych substancji w osoczu aż do osiągnięcia stężenia toksycznego. Z tego powodu może być wskazane dokładne monitorowanie przez dłuższy okres czasu stężenia produktów leczniczych i może być konieczne zmniejszenie dawek takrolimusa, fentanylu, cyklosporyny A i teofiliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Femoston mite nie jest wskazany do stosowania w czasie ciąży. Jeżeli do ciąży dojdzie w trakcie stosowania preparatu Femoston mite, leczenie należy natychmiast przerwać.

Wyniki większości dotychczas opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących nieumyślnego narażenia płodu na podawanie estrogenów z progestagenami w czasie ciąży nie wykazały działania teratogennego lub toksycznego na płód.

Nie ma wystarczających danych o stosowaniu estradiolu/dydrogesteronu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność w trakcie reprodukcji. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Femoston mite nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Femoston mite nie wpływa lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych u pacjentek stosujących estradiol z dydrogesteronem są bóle głowy, bóle brzucha, ból i tkliwość uciskowa piersi oraz bóle pleców.

W czasie badań klinicznych (n=4929) obserwowano następujące działania niepożądane, z częstością przedstawioną poniżej:

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		drożdżycy pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			zwiększenie wymiarów mięśniaka gładkokomórkowego	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne		depresja, nerwowość	zmiana libido	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena, zawroty głowy		
Zaburzenia serca				zawał serca
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha	nudności, wymioty, wzdęcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby, niekiedy z żółtaczką, osłabieniem lub złym samopoczuciem i bólami brzucha, choroby pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		skórne reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, świąd)		obrzęk naczynioruchowy, plamica naczyniowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle pleców			

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bóle/tkliwość uciskowa piersi	zaburzenia miesiączkowania (w tym plamienia postmenopauzalne, miesiączki acykliczne z przedłużonym krwawieniem, obfite miesiączki krwotoczne, zbyt rzadkie lub brak miesiączki, nieregularne miesiączki, bolesne miesiączkowanie), bóle w obrębie miednicy, upławy	powiększenie piersi, zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		stany zmęczenia (osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie), obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

*patrz niżej w celu uzyskania dalszych informacji

Ryzyko wystąpienia raka piersi

- Odnotowano do 2-krotny wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi, u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez okres dłuższy niż 5 lat.
- Jakikolwiek wzrost ryzyka u kobiet stosujących terapię samymi estrogenami jest znacznie mniejszy niż ten obserwowany u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową.
- Poziom ryzyka jest uzależniony od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Wyniki największego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Women Health Initiative (WHI study) i największego badania epidemiologicznego Million Women Study (MWS) są następujące:

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

Przedział wieku (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet nigdy niestosujących HTZ przez okres 5 lat ^a	Ryzyko względne i 95% przedział ufności [#]	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% przedział ufności)
HTZ - terapia samymi estrogenami			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
HTZ - terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

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

^a Na podstawie wskaźnika zapadalności w krajach rozwiniętych.

Badanie WHI (USA) dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach leczenia

Przedział wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat	Współczynnik ryzyka & 95% CI (przedział ufności)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat (95% przedział ufności)
CEE - terapia samymi estrogenami			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^b
CEE + MPA estrogen i progestagen[†]			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

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

Ryzyko wystąpienia raka *endometrium*

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

Ryzyko raka *endometrium* wynosi 5 przypadków na każde 1000 kobiet u kobiet z zachowaną macicą nie stosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą nie jest zalecane stosowanie HTZ w postaci terapii samymi estrogenami, ponieważ powoduje to wzrost ryzyka wystąpienia raka *endometrium* (patrz punkt 4.4). W zależności od czasu trwania leczenia estrogenami w monoterapii i dawki estrogenów wzrost ryzyka raka *endometrium* różni się w badaniach epidemiologicznych od 5 do 55 dodatkowych przypadków zdiagnozowanych na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

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

Rak jajnika

Długoterminowe stosowanie HTZ w terapii samymi estrogenami lub jako terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej było związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia raka jajnika. W badaniu MWS podczas stosowania HTZ przez 5 lat wystąpił 1 dodatkowy przypadek na 2500 leczonych kobiet.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Badanie WHI - Dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach leczenia

Przedział wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI (przedział ufności)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Terapia samymi estrogenami, podanie doustne^c			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa, podanie doustne			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^b Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi

^c Badanie u kobiet bez macicy

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie większe u pacjentek stosujących HTZ w postaci skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie HTZ w postaci terapii samymi estrogenami lub terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej jest związane z do 1,5 krotnym wzrostem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone w czasie stosowania HTZ.

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

WHI - badania połączone - Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu^d po 5 latach stosowania

Przedział wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez okres 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI (przedział ufności)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1-5)

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem estrogenów/progestagenów (włączając stosowanie estradiolu/dydrogesteronu).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:

Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak *endometrium*, rak jajnika. Zwiększenie rozmiaru nowotworów zależnych od progestagenu np. oponiak.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Toczeń rumieniowaty układowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipertriglicerydemia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Możliwa demencja, płasawica, nasilenie epilepsji.

Zaburzenia oka:

Maceracja rogówki, nietolerancja soczewek kontaktowych.

Zaburzenia naczyniowe:

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zapalenie trzustki (u kobiet z wcześniej występującą hipertriglicerydemią).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

^d Udarów nie różnicowano na niedokrwiennie i krwotoczne.

Rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, ostuda lub przebarwienia skórne, które mogą się utrzymywać po zaprzestaniu stosowania leku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Kurcze kończyn dolnych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Zmiany włókniasto-torbielowate w piersiach, nadżerki szyjki macicy.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:

Nasilenie porfirii.

Badania diagnostyczne:

Zwiększenie całkowitego stężenia hormonów tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Zarówno estrogeny, jak i dydrogesteron są substancjami o niskiej toksyczności. W przypadkach przedawkowania mogą pojawić się takie objawy, jak: nudności, wymioty, tkliwość uciskowa piersi, zawroty głowy, bóle brzucha, senność/zmęczenie, krwawienia po odstawieniu produktu. Zwykle nie wymagają one leczenia objawowego. Wyżej wspomniana informacja dotyczy również przypadków przedawkowania u dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu, preparaty sekwencyjne, dydrogesteron i estrogen.

Kod ATC: G03FB08

Estradiol

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem.

Uzupełnia niedobory produkcji estradiolu u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy wypadowe.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kości po menopauzie lub usunięciu jajników.

Dydrogesteron

Dydrogesteron jest progestagenem aktywnym po zastosowaniu doustnym, wykazującym działanie porównywalne z progesteronem podanym parenteralnie.

Z uwagi na to, że estrogeny powodują rozrost *endometrium*, nie zrównoważona terapia samymi estrogenami powoduje wzrost ryzyka rozrostu *endometrium* i raka *endometrium*. U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu znacznie redukuje ryzyko zależnego od estrogenów rozrostu i raka *endometrium*.

Informacje wynikające z badań klinicznych

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

Regularne krwawienia z odstawienia pojawiały się u ok. 76% pacjentek i trwały średnio 5 dni. Zwykle krwawienia z odstawienia rozpoczynały się średnio w 28-dniu cyklu. Przejściowe krwawienia i (lub) plamienia występowały u ok. 23% kobiet podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia i u 15% kobiet podczas 10-12 miesięcy leczenia. Amenorrhea (brak krwawienia lub plamienia) obserwowano w 21% cykli w czasie pierwszego roku leczenia.

- Zapobieganie osteoporozie
Niedobór estrogenów przyczynia się do zwiększenia obrotu metabolicznego w tkance kostnej i zmniejszenia masy kości. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od dawki. Wydaje się, że działanie zapobiegające postępowi osteoporozy utrzymuje się tak długo, jak długo prowadzone jest leczenie. Po zaprzestaniu stosowania HTZ dochodzi do utraty masy kostnej z szybkością podobną jak u kobiet nieleczonych.
Wyniki badania WHI i meta-analiza innych badań/prób klinicznych wskazują, że HTZ z użyciem samych estrogenów lub w skojarzeniu z progestagenem prowadzona głównie u zdrowych kobiet zmniejsza ryzyko złamania szyjki kości udowej, trzonów kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ prawdopodobnie zmniejsza także ryzyko złamań u kobiet z małą gęstością mineralną kości i (lub) z utrwaloną osteoporozą, choć działanie takie jest znacznie słabiej udokumentowane.

Stosowanie produktu Femoston mite powodowało wzrost wskaźnika gęstości mineralnej kości (ang. BMD - Bone Mineral Density) odcinka lędźwiowego kręgosłupa o $5,2\% \pm 3,8\%$ (średnie $\pm$ SD). U 93,0% leczonych produktem Femoston mite stwierdzono utrzymanie lub wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Femoston mite wywierał również wpływ na BMD szyjki kości udowej. Po 2 latach leczenia produktem Femoston mite nastąpił wzrost BMD w obrębie szyjki kości udowej o $2,7\% \pm 4,2\%$ (średnie $\pm$ SD), w obrębie krętarza o $3,5 \pm 5,0\%$ (średnie $\pm$ SD), a w obrębie trójkąta Warda o $2,7\% \pm 6,7\%$ (średnie $\pm$ SD).

Odsetek kobiet, u których poziom BMD (wskaźnika gęstości mineralnej kości) w trzech badanych lokalizacjach w obrębie kości stawu biodrowego po leczeniu produktem Femoston mite został utrzymany lub wzrósł wynosił 67%-78%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estradiol

- Wchłanianie

Wchłanianie estradiolu jest uzależnione od wielkości cząsteczek, estradiol mikronizowany jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Poniższa tabela przedstawia średnie parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi estradiolu (E2), estronu (E1) i siarczanu estronu (E1S) dla każdej z dawek estradiolu mikronizowanego.

Dane zostały przedstawione jako wartości średnie odchylenia standardowego (SD).

Estradiol 1 mg				
Parametry	E2	E1	Parametry	E1S
C_{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C_{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)

C_{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C_{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C_{av} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C_{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC_{0-24} (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

- **Dystrybucja**

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

- **Metabolizm**

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

- **Eliminacja**

Główne metabolity wydalone z moczem to glukuronian estronu i estradiolu. Czas półtrwania wynosi pomiędzy 10-16 godzin.

Estrogeny są wydzielane do mleka matek karmiących.

- **Zależność dawki i czasu**

W następstwie codziennego podawania doustnego produktu Femoston mite, stężenia estradiolu osiągają stan równowagi dynamicznej po około 5 dniach.

Zwykle stężenia w zakresach stanu równowagi dynamicznej osiągane są po stosowaniu leku przez okres 8 do 11 dni.

Dydrogesteron

- **Wchłanianie**

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko wchłaniany. T_{max} wynosi pomiędzy 0,5 a 2,5 godziny. Całkowita biodostępność dydrogesteronu (20 mg dawki doustnej w stosunku do dawki 7,8 mg podanej we wlewie dożylnym) wynosi 28 %.

Poniższa tabela przedstawia średnie parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dydrogesteronu (D) i dihydrodydrogesteronu (DHD) po dawce pojedynczej.

Dane zostały przedstawione jako wartości średnie odchylenia standardowego (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
Parametry	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C_{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C_{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- **Dystrybucja**

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

- **Metabolizm**

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko metabolizowany do DHD. Stężenie głównego aktywnego metabolitu 20 α -dihydrodydrogesteronu (DHD) osiąga szczyt w 1,5 godziny po przyjęciu dawki. Stężenie DHD w osoczu jest znacznie wyższe w porównaniu do stężenia leku macierzystego. Pole pod krzywą (AUC) dla DHD jest 40 razy większe niż dla dydrogesteronu, a stężenie maksymalne (C_{max}) jest 25 razy większe. Średnie okresy półtrwania dydrogesteronu i DHD wahają się odpowiednio w zakresach: od 5 do 7 godzin oraz od 14 do 17 godzin. Wspólną cechą wszystkich opisywanych metabolitów jest zachowanie konfiguracji 4,6 dien-3-jeden leku macierzystego oraz brak 17 α -hydroksylacji. To tłumaczy brak aktywności estrogenowej i androgenowej dydrogesteronu.

- **Wydalanie**

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

- **Zależność dawki i czasu**

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa, istotnych dla przepisywania produktu w populacji, w której jest on wskazany, dodatkowych do już zamieszczonych w innych rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki białe: laktoza jednowodna, hypromeloza, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian
otoczka: Opadry Y-1-7000 biały (tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza, Makrogol 400).

Tabletki szare: laktoza jednowodna, hypromeloza, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian
otoczka: Opadry II Grey 85F27664 szary (tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), alkohol poliwinylowy, Makrogol 3350, talk).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek (14 białych i 14 szarych) w blisterze z folii PVC/Al lub PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BGP Products B.V.
Wegalaan 9
2132JD Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10696

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO