LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **femoston 1/10 tbl flm 3x28 (blis.PVC/PVDC)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:

Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 12:33:41**
Interné číslo záznamu:	**1658**

Registračné informácie:

Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0287/01-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**20853**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**09/2001**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

femoston 1/10

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

femoston 1/10 obsahuje 14 bielych filmom obalených tabliet s obsahom 1 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 14 šedých filmom obalených tabliet s obsahom 1 mg 17β-estradiolu (vo forme hemihydrátu) a 10 mg dydrogesterónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Estradiol 1mg tableta:

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

Estradiol/dydrogesterón 1 mg/10 mg tableta:

Šedá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vytlačeným „379“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontinuálna sekvenčná liečba

Hormonálna substitučná terapia na liečbu syndrómov nedostatku estrogénu u

postmenopauzálnych žien minimálne 6 mesiacov od poslednej menštruácie.

Prevencia osteoporózy u postmenoupauzálnych žien s vysokým rizikom vzniku zlomenín, ktoré netolerujú alebo sú u nich kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Staršia populácia

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Kontinuálna sekvenčná liečba: estrogén sa podáva kontinuálne. Progestogén sa pridáva do liečby posledných 14 dní každého 28-dňového cyklu.

Počas prvých 14 dní 28-dňového cyklu sa užíva jedna biela tableta s obsahom 1mg estradiolu denne, v ďalších 14 dňoch sa užíva jedna šedá tableta s 1 mg estradiolu a s 10 mg dydrogesterónu denne.

Po 28-dňovom cykle sa začína nový 28-dňový cyklus. To znamená, že liečebné cykly na seba nadväzujú bez prerušenia.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych symptómov sa musí používať najnižšia účinná dávka, trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri časť 4.4).

Sekvenčná kombinovaná liečba sa má začať femostonom 1/10. V závislosti od klinickej odpovede môže byť potom dávka upravená podľa individuálnych potrieb pacientky.

Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne sekvenčné alebo cyklické preparáty by mali ukončiť 28-dňový cyklus a až potom začať užívať femoston. Pacientky, ktoré predtým užívali kontinuálne kombinované preparáty môžu začať užívať femoston kedykoľvek.

Ak pacientka zabudla užiť liek, má ho užiť čo najskôr ako je to možné. Ak však už ubehlo viac ako 12 hodín, zabudnutú dávku treba vynechať a pokračovať v liečbe nasledujúcou dávkou. Pri vynechaní dávky sa môže zvýšiť pravdepodobnosť krvácania alebo špinenia.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie femostonu 1/10 v pediatrickej populácii v indikáciách hormonálna substitučná liečba a prevencia osteoporózy.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie a užíva sa bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

- Potvrdený alebo suspektný karcinóm prsníka.
- Potvrdené alebo suspektné estrogéndependentné malígne tumory (napr. karcinóm endometria).
- Potvrdené alebo suspektné gestagén závislé neoplazmy (napr. meningióm).
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Predchádzajúci alebo aktívny venózny tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Známa trombofilická porucha (napr. deficit proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu; pozri časť 4.4).
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pektoris, infarkt myokardu).
- Akútne ochorenie pečene alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a výsledky hepatálnych testov sa nevrátili na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hormonálna substitučná liečba (HSL) musí byť začatá len kvôli liečbe postmenopauzálnych symptómov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť najmenej raz ročne urobené dôkladné zhodnotenie rizika a prínosu a HSL má pokračovať len za predpokladu, že prínos prevažuje riziko.

Dôkazy týkajúce sa rizík spojených s HSL v liečbe predčasnej menopauzy sú limitované. Kvôli nízkej hladine absolútneho rizika u mladších žien však môže byť pomer benefitov a rizík pre tieto ženy výhodnejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie

Pred začiatkom alebo obnovením HSL musí byť odobraná kompletná osobná a rodinná anamnéza spolu s celkovým fyzikálnym a gynekologickým vyšetrením orientovaným na kontraindikácie a upozornenia pri používaní. Počas liečby sú odporúčané pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacientky. Ženy musia byť upozornené, o ktorých zmenách prsníkov musia informovať lekára alebo sestričku. Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, musia byť vykonávané v súlade s bežnými skríningovými postupmi a upravené podľa individuálnych klinických potrieb pacientky.

Stavy vyžadujúce dohľad

Ak sú prítomné, prípadne sa predtým vyskytli niektoré z nasledujúcich stavov, alebo sa zhoršili v priebehu gravidity alebo po predchádzajúcej HSL, pacientka musí byť starostlivo sledovaná. Musí sa zobrať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby femostonom 1/10, najmä:

- leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza;
- riziká v osobnej alebo rodinnej anamnéze pre tromboembolické ochorenia (pozri nižšie);
- rizikové faktory pre estrogén-dependentné tumory, napr. prvý stupeň dedičnosti pre karcinóm prsníka;
- hypertenzia;
- ochorenia pečene (napr. adenóm pečene);
- diabetes mellitus s vaskulárnymi komplikáciami alebo bez nich;
- cholelitiáza;
- migréna alebo silné bolesti hlavy;
- systémový lupus erythematosus;
- endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleróza.

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby:

Liečba musí byť prerušená v prípade objavenia sa kontraindikácií a nasledujúcich stavov:

- žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií;
- významné zvýšenie tlaku krvi;
- nový výskyt bolestí hlavy migrenózneho typu;
- gravidita.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

- U žien s intaktnou maternicou je riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria zvýšené, ak sa estrogén podáva samostatne dlhší čas. Hlásené zvýšenie rizika karcinómu endometria u žien užívajúcich iba estrogén sa pohybuje v rozmedzí medzi dvojnásobkom až dvanásťnásobkom rizika u žien, ktoré estrogén neužívajú, riziko závisí od dĺžky užívania a dávky estrogénu (pozri časť 4.8). Po vysadení liečby ostáva riziko zvýšené najmenej ďalších 10 rokov.

- Pridanie progestogénu cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci pre 28 dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom + progestogénom u žien, ktoré sa nepodrobili hysterektómii, môže chrániť pred zvýšeným rizikom súvisiacim s hormonálnou substitučnou terapiou (HSL) obsahujúcou estrogén samotný.

- Intermenštruačné krvácanie a špinenie sa môže príležitostne vyskytnúť počas prvých mesiacov liečby. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie vyskytne po určitej dobe liečby, alebo pretrváva po prerušení liečby, musí byť vyšetrená príčina krvácania. Do vyšetrenia môže byť zahrnutá biopsia endometria za účelom vylúčenia malignity endometria.

Rakovina prsníka

Súhrnné dôkazy poukazujú na zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén a prípadne aj HSL obsahujúcu estrogén samotný. Toto riziko závisí od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

- Randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia „Iniciatívy pre zdravie žien - Women’s Health Initiative study“ (WHI) a epidemiologické skúšania sa zhodujú v zistení zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HSL estrogén + progestogén, ktoré sa prejavuje približne po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Liečba estrogénom samotným

- WHI štúdia nezistila žiadne zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien po hysterektómii, ktoré ako HSL užívali iba estrogén. Z observačných skúšaní bolo najčastejšie hlásené malé zvýšenie rizika karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie, ako sa zistilo u žien užívajúcich kombináciu estrogén + progestogén (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale s odstupom niekoľkých rokov (nanajvýš 5 rokov) od vysadenia liečby je riziko podobné riziku pred liečbou.

HSL, najmä liečba kombináciou estrogén-progestogén, zvyšuje hustotu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologické odkrytie karcinómu prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Venózny tromboembolizmus

- HSL súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom rozvinutia venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).
- Riziko VTE je zvýšené u žien s diagnostikovanými trombofilnými stavmi a HSL môže toto riziko ešte zvyšovať. Preto je HSL u takýchto žien kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
- Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú: užívanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE je nejednotný.
- Ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť opatrenia na zabránenie VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa HSL dočasne vysadiť 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne nasadiť skôr, ako je pacientka úplne mobilná.
- U žien, ktoré nemajú VTE v anamnéze, ale majú príbuzného prvej línie, ktorý trpel trombózou v mladom veku, možno urobiť skríning po starostlivom vysvetlení jeho obmedzení (pri skríningu sa odhalí iba časť trombofilných porúch).
- Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s výskytom trombózy u priamych

príbuzných alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S a proteínu C alebo ich kombinácia), HSL je kontraindikovaná.
- U žien, ktoré už dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizika použitia HSL.
- Ak sa po začatí liečby objaví VTE, liečba musí byť ukončená. Pacientky musia ihneď upovedomiť svojho lekára, ak si všimnú možné tromboembolické symptómy (napr. bolestivé opuchnutie končatiny, náhla bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Ochorenia koronárnych tepien (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní u žien, ktoré dostávali kombinovanú HSL estrogén + progestogén alebo HSL iba s obsahom estrogénu, nevyplynul žiadny dôkaz o ochrannom účinku HSL v prevencii infarktu myokardu u žien s alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén

Relatívne riziko CAD počas užívania kombinovanej HSL estrogén + progestogén je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, počet ďalších prípadov CAD vyvolaných liečbou estrogén-progestogén je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi malý, ale s pribúdajúcim vekom bude narastať.

Liečba obsahujúca estrogén samotný

V údajoch z randomizovaných, kontrolovaných skúšaní sa u žien po hysterektómii, ktoré užívali liečbu s obsahom estrogénu samotného, žiadne zvýšené riziko CAD nezistilo.

Ischemická mozgová príhoda

Kombinovaná liečba estrogén + progestogén a liečba samotným estrogénom súvisela s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo odstupom času od menopauzy nemení. Nakoľko však základné riziko mozgovej príhody úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody sa bude u žien užívajúcich HSL s pribúdajúcim vekom zvyšovať (pozri časť 4.8).

Iné stavy

- Estrogény môžu spôsobiť zadržanie tekutín, a preto pacientkam so srdcovou, alebo obličkovou dysfunkciou musí byť venovaná zvýšená starostlivosť.
- Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované pri substitučnej estrogénovej alebo HSL liečbe, keďže boli hlásené zriedkavé prípady významného zvýšenia hladiny triglyceridov v plazme, ktoré viedli k pankreatitíde.
- Estrogény zvyšujú globulín viažuci hormón štítnej žľazy (TBG), čím zvyšujú

hladinu cirkulujúceho hormónu štítnej žľazy, meranú pomocou jódu viažuceho proteín (protein-bound iodine, PBI), hladinami T4 (stĺpcovo, alebo radioimunoanalýzou) alebo hladinami T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 živicou je znížená, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. Ostatné väzobné proteíny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG), čo vedie k zvýšenej hladine týchto cirkulujúcich hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ostatné plazmatické bielkoviny môžu byť zvýšené (angiotensinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

- HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Sú určité dôkazy zvýšeného rizika možnej demencie u žien, ktoré začínajú užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.
- Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

Táto liečba kombináciou estrogénu a progestogénu nie je antikoncepciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinnosť estrogénov a progestogénov môže byť zhoršená:

- Súbežné užívanie látok, ktoré indukujú enzýmy metabolizujúce lieky, zvlášť P450 enzýmy 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz) môže viesť k zvýšenému metabolizmu estrogénov a progestogénov.
- Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory CYP450 3A4, A5, A7, majú v kombinácii so steroidnými hormónmi naopak indukčné vlastnosti.
- Rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestogénov cestou CYP450 3A4.
- Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže viesť k zníženiu ich účinku a spôsobovať zmeny maternicového krvácania.

Estrogény môžu interferovať s metabolizmom ďalších liekov:

Estrogény môžu inhibovať CYP450 lieky metabolizujúce enzýmy pomocou kompetitívnej inhibície. Toto je potrebné zobrať do úvahy predovšetkým pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom, ako sú:

- takrolimus a cyklosporín A (CYP450 3A4, 3A3);

- fentanyl (CYP450 3A4);
- teofylín (CYP450 1A2).

Klinicky to môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín príslušných liekov až na toxické koncentrácie. Môže byť preto potrebné starostlivé, dlhodobé monitorovanie hladín liekov a zníženie dávok takrolimu, fentanylu, cyklosporínu A a teofylínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

femoston 1/10 nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa gravidita zistí počas liečby femostonom 1/10, liečba musí byť okamžite prerušená.

Výsledky mnohých epidemiologických štúdií, ktoré sledovali neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénu a iných gestagénov nepreukázali teratogénny alebo embryotoxický účinok. Neexistujú dostatočné údaje o používaní estradiolu/dydrogesterónu u tehotných žien.

Dojčenie

femoston 1/10 sa nepodáva v období dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

femoston 1/10 nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich estradiol/dydrogesterón počas klinických skúšaní sú bolesť hlavy, bolesť brucha, bolesť či citlivosť prsníkov a bolesť chrbta.

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov podľa konvencie MedDRA. Počas klinických skúšaní (n=4929) boli zaznamenané nasledujúce nežiaduce účinky s nižšie uvedenými frekvenciami výskytu: Výskyt sa definuje ako: veľmi častý (≥1/10), častý (≥1/100 až <1/10), menej častý (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavý (≥1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavý (< 1/10 000).