

ОДОБРЕН
ДАТА: R-4733/10.07.08

ЛИСТОВКА ЗА ПАЦИЕНТА

Фемостон 2 mg/10 mg филмирани таблетки/femoston® 2 mg/10 mg film-coated tablets
2 mg естрадиол (под формата на хемихидрат) и 2 mg естрадиол с 10 mg дидрогестерон



Solvay Pharmaceuticals

Уважаеми пациенти, моля, прочетете внимателно листовката преди да започнете употребата на 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 хора. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.

Ако при Вас някоя нежелана лекарствена реакция протича тежко или 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 2 mg/10 mg и за какво се използва
2. Преди да започнете да употребявате Фемостон 2 mg/10 mg
3. Как да приемате Фемостон 2 mg/10 mg
4. Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон 2 mg/10 mg
5. Съхраняване на Фемостон 2 mg/10 mg
6. Друга информация

1. Какво представлява Фемостон 2 mg/10 mg и за какво се използва?

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

Фемостон 2 mg/10 mg е лекарствен продукт, който се отпуска по лекарско предписание.

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, одобрени за предпазване от остеопороза, лекарства.

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

Как действа Фемостон 2 mg/10 mg?

Естрадиол

Лекарственото вещество – естрадиол, е химично и биологично идентично с произвежданото в човешкия организъм (ендогенен) естрадиол и затова се класифицира като човешки естроген. Естрадиолът е първичен естроген и е най-активният 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 индиректно, положително, психотропно въздействие.

Дидрогестерон

Дидрогестеронът е перорален активен прогестерон, който има активност, съпоставима с парентерално приложения прогестерон. При ХЗТ, дидрогестеронът продуцира завършен секреторен ендометриум в естрогенчувствителна матка, като осигурява защита срещу естроген-индуцирания по-висок риск за ендометриална хиперплазия и/или карциногенеза, без да проявява нежеланите лекарствени реакции, характерни за естрогените. Тъй като андрогените подпомагат 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 при жени, които не са хистеректомирани (т.е. матката не е отстранена оперативно).

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 mg/10 mg 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 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 костното разграждане и намаляване на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Предпазващият 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 метаанализни проучвания показват, че приложението на ХЗТ, самостоятелна или комбинирана с прогестаген, главно при здрави жени намалява риска от фрактура на бедрената кост, прешлените или други фрактури, резултат на остеопороза. ХЗТ може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или налична остеопороза, но данните за това са недостатъчни.

След две годишна 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 на жени, при които КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб е запазена или увеличена по време на лечението е 94.5%. При Фемостон 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%. Фемостон също е имал ефект и върху КМП на бедрената кост. Увеличението след двугодишна терапия с 1 mg 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 триъгълника на Wards, а след две години лечение с 2 mg 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 дидрогестерон е бил 67-78% и 71-88% след лечение с 2 mg естрадиол.

Фармакокинетични свойства



Естрадиол

След перорално приложение микронизираният естрадиол се абсорбира бързо, но се метаболизира продължително. Основните неконюгирани и конюгирани (несвързани и свързани) 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 ентерохепатална (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 изхвърля с урината. Изхвърлянето му завършва в рамките на 72 часа. При хората дидрогестерон се преработва напълно.

Главният метаболит (разградно вещество) на дидрогестерон е 20 α -дихидродидрогестерон (ДХД) и присъства в урината главно свързан с глюкороновата киселина. Обща черта на всички метаболити е, че запазват 4,6 диен-3-1 конфигурацията на основната съставка и отсъствие на 17 α -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_{max} на ДХД спрямо дидрогестерон са съответно 40 и 25. Дидрогестерон се абсорбира бързо. Стойностите на T_{max} за дидрогестерон и ДХД са между 0.5 и 2.5 часа.

Времето на положи вот на дидрогестерон и ДХД варира съответно от 5 до 7 и от 14 до 17 часа. Дидрогестерон не се излъчва в урината под формата на 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 2 mg/10 mg

Не приемайте Фемостон 2 mg/10 mg:

- Ако сте алергични към естрадиол или дидрогестерон или някое от помощните вещества на Фемостон 2 mg/10 mg
- Ако някое от следните състояния се отнася до вас:
 - диагностициран или предполагаем рак на млечната жлеза;
 - диагностициран или предполагаем естроген-зависим злокачествен тумор (напр. ендометриален рак);
 - неизяснено генитално кръвотечение;
 - нелекувана ендометриална хиперплазия;
 - прекаран идиопатичен или наличен венозен тромбемболизъм (дълбока венозна тромбоза; белодробен тромбоемболизъм);
 - активна или наскоро прекарана артериална тромбоемболична 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 2 mg/10 mg 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 извършва внимателна преценка на рисковете и ползите поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само дотогава, докогато 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 за употреба 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 пациентката. 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 рецидивират или да се влошат по време на лечението с Фемостон 2 mg/10 mg:

- лейомиома (утеринни фиброми) или ендометриоза;
- данни за прекарани преди лечението или рискови фактори за тромбоемболични 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 със 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 2 mg/10 mg”), както и в 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 т. 4 “Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон 2 mg/10 mg”). При нехистеректомизирани 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 (вземане 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 от рак на млечната жлеза, диагностициран при жени, употребяващи естрогени, естроген-прогестагенови комбинации или тиболон в продължение на няколко години като ХЗТ (вижте т. 4. “Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон 2 mg/10 mg”).

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 няколко (максимум 5) години след спиране на лечението.

При MWS беше установено, че относителният риск за развитие на рак на млечната жлеза при лечение 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 комбинирана 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 установен 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 повече 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 повиши този риск. Наличието на лична или фамилна анамнеза за



тромбоемболизъм или поредни спонтанни аборти изисква изследване, за да се изключи тромботична предразположеност. До поставянето на окончателна диагноза или назначаването на антикоагулантна терапия, прилагането на ХЗТ при такива пациенти трябва да се разглежда като противопоказно. Тези жени, които вече са на антикоагулантно 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 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 спре. Пациентките трябва да се посъветват да потърсят лекуващия си лекар незабавно щом усетят симптомите на евентуално развиващ се тромбоемболизъм (например болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, задух).

Исхемична 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 – Сърце и Естроген/прогестин Заместителна Терапия) е установено вероятно повишаване на риска от сърдечносъдова 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 сърдечносъдовата заболяемост или смъртност. Ето защо не е ясно дали тези резултати могат да бъдат отнесени към други продукти, използвани за ХЗТ.

Исхемичен инсулт

При едно обширно рандомизирано клинично проучване (WHI-trial) е установен, като вторичен ефект, повишен риск от исхемичен 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 въпросът, 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 бъбречна недостатъчност в крайна фаза трябва да бъдат стриктно проследявани, 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 за 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), установени чрез измерване на протеин-свързващия йодин (ПСЙ), на T_4 (измерени чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или на T_3 (чрез радиоимунологичен анализ). Захващането на T_3 е намалено, което води до повишаване на ТСГ. Концентрациите на 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. Възможно е повишаването и на други плазмени протеини (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

- Няма убедителни доказателства за подобрене на 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 непоносимост към захари 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 противозачатъчно средство. Пациентките, които са в перименопауза (период близко преди менопаузата) трябва да бъдат съветвани да употребяват нехормонални методи за предпазване от бременност.

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 Р450-ензимите, като напр. антиконвулсантите (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и противоифекциозни (рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренз).

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

- билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (звъника), могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

- от клинична гледна точка повишеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намалени ефекти и промени в маточното кървене.

Не са известни лекарствени взаимодействия на дидрогестерон.

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

Прием на Фемостон 2 mg/10 mg с напитки и храни

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

Бременност и кърмене



Фемостон 2 mg/10 mg не е показан при бременни. Ако възникне бременност по време на терапията с Фемостон 2 mg/10 mg, 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 фетална експозиция на комбинирани медикаменти, съдържащи естрогени и прогестагени не е довела до тератогенни или фетотоксични ефекти.

Фемостон 2 mg/10 mg не е показан при кърмещи жени (вижте също точка 1).

Шофиране и работа с машини

Фемостон 2 mg/10 mg не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Важна информация за някои от помощните вещества на Фемостон 2 mg/10 mg

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 2 mg/10 mg

Приемат се 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 mg дидрогестерон дневно през останалите 14 дни.

Веднага след 28-дневния цикъл трябва да се започне следващ цикъл на лечение. Трябва да се приема перорално по една таблетка дневно, според показаната на опаковката последователност. Приемът на лекарството 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 също т. 2).

Фемостон и постменопаузални симптоми

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

Профилактика на остеопорозата

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

Ако приемете повече Фемостон 2 mg/10 mg, 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 2 mg/10 mg:

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

Ако спрете да взимате Фемостон 2 mg/10 mg

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

4. Възможни нежелани лекарствени реакции на Фемостон 2 mg/10 mg



Както всички лекарства, така и Фемостон 2 mg/10 mg 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 лекарството на пазара:

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, обрив, уртикария, сърбеж, болка в гърба, промени в цервикалната (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 (чувство на слабост) и общо неразположение, жълтеница и болка в корема; нарастване на гърдите; пременструално-подобен синдром.

Много редки (честота под 0.01%), включително изолирани случаи:

Хемолитична анемия; хорея (вид нервно разстройство); миокарден инфаркт; инсулт; повръщане; хлоазма или мелазма, които могат да продължат и след прекъсване на лечението, еритема мултиформе, оток на ставите, 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: 1.21-1.40).

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

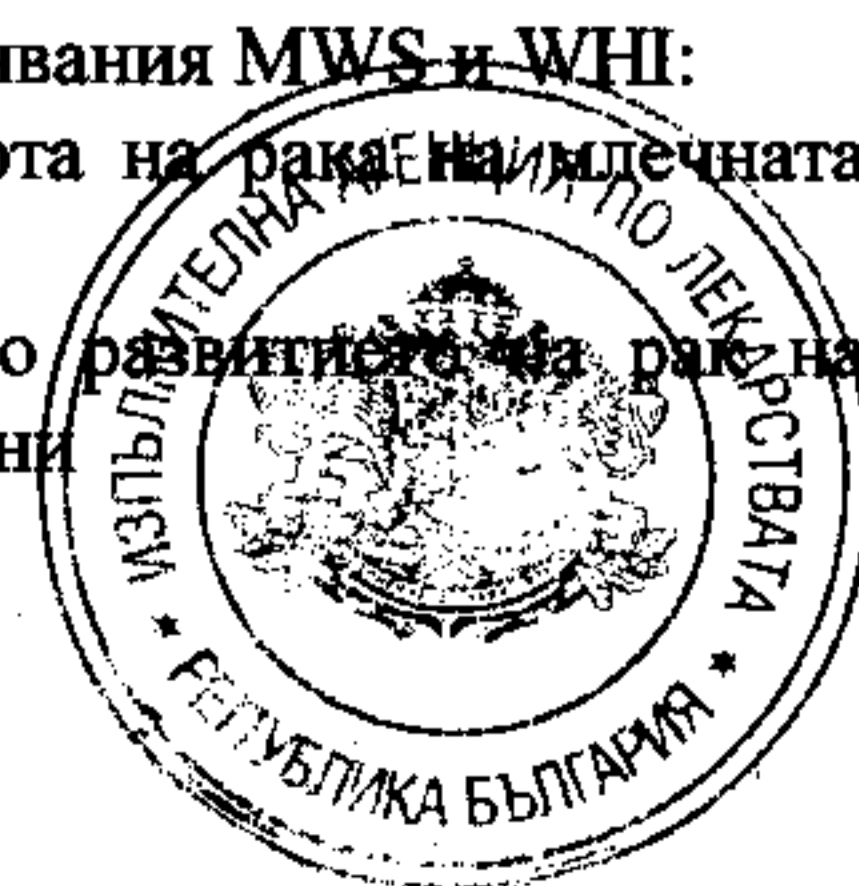
При клиничното проучване MWS е установено, че за разлика от жените, които никога не са били на ХЗТ, рискът за развитие на рак на млечната жлеза при жените, получавали различни видове комбинирана ХЗТ (RR=2.00; 95% CI: 1.88-2.12), е по-висок, отколкото при самостоятелното приложение на естрогени (RR=1.30; 95% CI: 1.21 – 1.40) или при приложението на 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 в развитите страни честота на рак 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 2).

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

- естроген-зависими неоплазми – доброкачествени и злокачествени, напр. ендометриален карцином**;
- венозният тромбоемболизъм, напр. дълбока тромбоза на долните крайници или на тазовите вени, и белодробният тромбоемболизъм, са по-чести 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, риск за развитие на ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства 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 по-висок 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 2 mg/10 mg

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за погледа и достъпа на деца. Не го употребявайте след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.



Съхранявайте при температура под 30°C.
Съхранявайте го в оригиналната опаковка.

6. Друга информация

Какво съдържа Фемостон 2 mg/10 mg

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

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 (estradiol) за първите 14 дни от цикъла.

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

Помощни вещества:

- Лактоза монохидрат, хипромелоза, царевично нишесте, колоидален безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- керемидено червена таблетка: Opadry OY-6957: титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), хипромелоза, макрогол 400, талк.
- жълта таблетка: Opadry OY-02B22764: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), хипромелоза, макрогол 400, талк.

Как изглежда и какво съдържа една опаковка Фемостон 2 mg/10 mg

Таблетката с естрадиол 2 mg е керемидено червена, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана, за перорално приложение, с шамповано "S" от едната страна и „397" от другата.

Таблетката с естрадиол/дидрогестерон 2 mg /10 mg е жълта, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана, за перорално приложение, с шамповано "S" от едната страна и „397" от другата. Таблетките са опаковани в блистери по 28 броя. Блистерите са направени от PVC/PVDC или PVC филм с алуминиево фолио.

Опаковки от по 28 таблетки и 3 x 28 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Solvay Biologicals 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.

Дата на последна редакция на текста:

Август 2008

