

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Femoston 2/10 comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat Femoston 2/10 de culoare roșu-cărămiziu, destinat utilizării în primele 14 zile ale unui ciclu de tratament, conține estradiol 2 mg sub formă de estradiol hemihidrat 2,06 mg.

Fiecare comprimat Femoston 2/10 de culoare galben, destinat utilizării în următoarele 14 zile ale unui ciclu de tratament de 28 zile, conține estradiol 2 mg sub formă de estradiol hemihidrat 2,06 mg și didrogesteronă 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, marcate cu „379” pe una dintre fețe, de culoare roșu-cărămiziu, cu diametru de 7 mm.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, marcate cu „379” pe una dintre fețe, de culoare galbenă, cu diametru de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapia de substituție hormonală (TSH) pentru ameliorarea simptomelor deficitului estrogenic, la femei aflate în postmenopauză de cel puțin 6 luni de la ultima menstruație.

Prevenirea osteoporozei la femei în postmenopauză cu risc crescut de producere a fracturilor viitoare, care nu tolerează sau au contraindicație pentru alte medicamente autorizate pentru prevenirea osteoporozei.

Experiența referitoare la tratamentul femeilor cu vârstă peste 65 ani este limitată.

4.2 Doze și mod de administrare

Femoston 2/10 se administrează în cadrul TSH secvențială continuă.

Tratamentul începe cu administrarea unui comprimat roșu-cărămiziu, care conține 2 mg estradiol, pe zi în primele 14 zile ale ciclului de tratament de 28 zile, urmată de un comprimat galben, care conține 2 mg estradiol și 10 mg didrogesteronă, pe zi în următoarele 14 zile.

Următorul ciclu de tratament trebuie început după terminarea ciclului de tratament de 28 zile anterior. Pacientele trebuie să își administreze un comprimat pe zi pe cale orală, conform ordinii de administrare indicate pe ambalaj. Tratamentul trebuie continuat fără întrerupere.

Pentru începerea și continuarea tratamentului simptomelor apărute în postmenopauză, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi ajustată ulterior conform necesității individuale. Dacă simptomele determinate de deficiența estrogenică nu sunt ameliorate, doza poate fi crescută prin utilizarea Femoston 2/10.

La pacientele la care se efectuează schimbarea de la TSH ciclică sau secvențială continuă, tratamentul cu Femoston 2/10 trebuie inițiat după încheierea ciclului de 28 zile.

La pacientele la care se efectuează schimbarea de la TSH combinată continuă, tratamentul cu Femoston 2/10 poate fi inițiat în orice zi.

Dacă s-a omis administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Cu toate acestea, dacă trec mai mult de 12 ore este recomandat să nu se mai administreze comprimatul filmat omis și să se continue administrarea următoarelor comprimate conform schemei terapeutice. În acest caz, crește probabilitatea de apariție a unor sângerări de întrerupere sau a unor mici sângerări.

Femoston 2/10 poate fi luat indiferent de ingestia de alimente.

Populația pediatrică

Nu există indicații relevante pentru utilizarea Femoston 2/10 în populația pediatrică pentru terapia de substituție hormonală și prevenirea osteoporozei.

4.3 Contraindicații

- Cancer mamar diagnosticat, suspectat sau în antecedente
- Tumori maligne estrogeno-dependente diagnosticate sau suspectate (de exemplu cancer endometrial)
- Neoplasm progesteron-dependent diagnosticat sau suspectat (de exemplu: meningiom)
- Sângerare genitală nedagnosticată
- Hiperplazie endometrială netratată
- Tromboembolism venos idiopatic prezent sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar)
- Afecțiuni trombofilice cunoscute (de exemplu deficit de proteină C, proteină S sau de antitrombină, vezi pct. 4.4)
- Boală arterială tromboembolică activă sau recentă (de exemplu: angină pectorală, infarct miocardic)
- Boală hepatică acută sau antecedente de boală hepatică, atâta timp cât valorile testelor funcționale hepatice nu au revenit în limite normale
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Porfirie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor apărute în postmenopauză, TSH trebuie începută pentru ameliorarea acelor simptome care afectează în mod nefavorabil calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie efectuată cel puțin o dată pe an o evaluare a riscurilor și beneficiilor, iar TSH trebuie continuată doar atâta timp cât beneficiile depășesc riscurile.

Dovezile cu privire la riscurile asociate TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Cu toate acestea, la femeile mai tinere, având în vedere nivelul scăzut de risc absolut, raportul dintre beneficii și riscuri poate fi mai favorabil decât la femeile mai în vârstă.

Examinarea medicală/urmărirea cazurilor

Înainte de începerea sau a reînțeleperii TSH, trebuie efectuată o anamneză completă personală și heredo-colaterală. Examenul fizic (inclusiv al regiunii pelviene și al sânilor) trebuie să fie direcționat de către aceasta și de către contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului, se recomandă efectuarea controalelor medicale periodice cu o frecvență și caracteristici adaptate fiecărei femei în parte. Femeile trebuie sfătuite despre tipul modificărilor apărute la nivelul sânilor pe care trebuie să le menționeze medicului lor sau asistentei medicale. Trebuie efectuate investigații, inclusiv mamografie, în conformitate cu metodele de screening acceptate în prezent, adaptate necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni este prezentă, a apărut anterior și/sau s-a agravat în perioada de sarcină sau în timpul tratamentului hormonal anterior, pacienta trebuie monitorizată cu atenție. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot să reapară sau să se agraveze în timpul tratamentului cu Femoston 2/10, mai ales în cazul:

- Leiomiomului (fibroidului uterin) sau endometriozei
- Antecedentelor sau factorilor de risc ai tulburărilor tromboembolice (vezi mai jos)
- Factorilor de risc ai tumorilor estrogeno-dependente, de exemplu: rudă de gradul I, în cazul cancerului mamar
- Hipertensiunea arterială
- Tulburărilor hepatice (de exemplu: adenomul hepatic)
- Diabetului zaharat cu sau fără afectare vasculară
- Colelitiazei
- Migrenei sau cefaleei (severe)
- Lupusului eritematos sistemic
- Antecedentelor de hiperplazie endometrială (vezi mai jos)
- Epilepsiei
- Astmului bronșic
- Otosclerozei

Cauze pentru întreruperea imediată a terapiei:

Terapia trebuie întreruptă în cazul în care este descoperită o contraindicație și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Apariția *de novo* a cefaleei de tip migrenos
- Sarcină

Hiperplazie endometrială și carcinom

- La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și carcinom este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie pe perioade prelungite. Creșterea raportată a riscului de carcinom endometrial în rândul utilizatoarelor de estrogen în monoterapie variază de la de 2 ori până la de 12 ori mai mare, comparativ cu femeile care nu utilizează, în funcție de durata tratamentului și doza de estrogen (vezi pct. 4.8). După întreruperea tratamentului, riscul poate rămâne crescut timp de cel puțin 10 ani.
- Adăugarea unui progestogen timp de cel puțin 12 de zile pe lună/pentru un ciclu de 28 de zile sau tratamentul estrogen-progestogen continuu combinat la femeile nehisterectomizate previne riscul suplimentar asociat cu TSH cu administrare de estrogeni în monoterapie.
- În timpul primelor luni de tratament pot să apară sângerare de întrerupere sau pete de sânge. Dacă acestea apar mai târziu în cursul tratamentului sau continuă după întreruperea tratamentului, trebuie efectuate investigații suplimentare pentru identificarea etiologiei, care pot include biopsia endometrială pentru a exclude existența unei tumori maligne endometriale.

Cancer mamar

Dovezile generale indică un risc crescut de cancer mamar la femeile care au utilizat combinația estrogen-progestativ sau TSH cu estrogeni în monoterapie, dependent de durata de administrare a TSH.

Terapia combinată estrogen-progestativ

- Studiul randomizat, controlat placebo, desfășurat de Women's Health Initiative (WHI), precum și o metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective constată un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează pentru TSH combinația estrogen-progestative, care devine evident după aproximativ 3 (1-4) ani (vezi pct. 4.8).

TSH cu estrogen în monoterapie

- Studiul WHI nu a constatat nicio creștere a riscului de cancer mamar la femeile histerectomizate care au utilizat TSH cu estrogen în monoterapie. Studiile observaționale au raportat cel mai adesea o ușoară creștere a riscului de cancer mamar diagnosticat, care este mai mic decât cel raportat la femeile tratate cu combinații de estrogen-progesteron (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o metaanaliză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrată mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

TSH, în special tratamentul combinat estrogen-progestativ, determină creșterea densității țesutului mamar, evidențiată prin mamografie, ceea ce poate influența negativ diagnosticul diferențial radiologic al cancerului mamar.

Cancer ovarian

Incidența cancerului ovarian este mult mai mică decât cea a cancerului mamar. Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinație estrogen-progestativ, risc care devine evident în maximum 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH combinate poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolismul venos

- TSH este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a TSH decât mai târziu (vezi pct. 4.8).
- Pacientele cu predispoziție cunoscută la tromboze prezintă risc crescut de producere a TEV și TSH poate crește acest risc. Prin urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).
- Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea de estrogeni, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizarea prelungită, obezitatea (IMC > 30 kg/m²), sarcina/perioada postpartum, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există un consens în ceea ce privește posibilul rol al varicelor în TEV.
- Ca și în cazul tuturor pacienților aflați în perioada postoperatorie, trebuie avute în vedere măsurile profilactice pentru a preveni apariția TEV după intervenția chirurgicală. În cazul imobilizării prelungite consecutiv anumitor tipuri de intervenții chirurgicale, se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înainte. Tratamentul trebuie reluat numai după mobilizarea completă a pacientei.
- La femeile fără antecedente personale de TEV, dar care au o rudă de gradul I cu antecedente de tromboză la vârstă tânără, screening-ul poate fi efectuat după o atentă evaluare în ceea ce privește limitările sale (numai o parte din defectele trombofilice sunt identificate prin screening).
- Dacă un defect trombofilic care se segregă cu apariția trombozei la membrii familiei este identificat sau acest defect este "sever" (de exemplu deficitul de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație a defectelor), TSH este contraindicată.
- La pacientele aflate deja în tratament cu anticoagulante este necesară evaluarea atentă a raportului beneficiu/ risc asociat TSH.
- Dacă TEV apare după inițierea terapiei, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Pacientele trebuie informate să se adreseze imediat medicului curant dacă observă apariția unui simptom care indică posibilitatea producerii tromboembolismului (de exemplu tumefiere dureroasă a unui membru inferior, durere toracică apărută brusc, dispnee).

Boală arterială coronariană (CAD)

Studiile clinice randomizate controlate nu au furnizat dovezi privind protecția împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără CAD existentă care au utilizat TSH combinată estrogen-progestogen sau estrogen în monoterapie.

Terapia combinată estrogen-progestogen

Riscul relativ de CAD în timpul utilizării TSH combinată estrogen-progestogen este ușor crescut. În timp ce valoarea inițială a riscului absolut de CAD este strâns dependentă de vârstă, numărul cazurilor suplimentare de CAD apărute ca urmare a utilizării terapiei estrogen-progestogen este foarte scăzut la femeile sănătoase aflate aproape de menopauză, dar va crește cu înaintarea în vârstă.

Monoterapia cu estrogen

Datele dintr-un studiu randomizat controlat nu au evidențiat un risc crescut de CAD la femeile histerectomizate care au utilizat estrogeni în monoterapie.

Accident vascular cerebral ischemic

Terapia combinată estrogen-progestogen și monoterapia cu estrogen sunt asociate cu o creștere de până la de 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică odată cu vârsta sau timpul de la instalarea menopauzei. Cu toate acestea, deoarece la valoarea inițială, riscul de accident vascular cerebral este strâns dependent de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Alte afecțiuni

- Estrogenii pot determina retenție lichidiană și, de aceea, pacientele cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală trebuie monitorizate cu atenție.
- Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie să fie monitorizate cu atenție în timpul terapiei de substituție estrogenică sau TSH, deoarece au fost raportate cazuri rare de creșteri considerabile ale concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, care au evoluat cu pancreatită atunci când a fost utilizată terapie hormonală estrogenică în aceste condiții.
- Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.
- Estrogenii determină creșterea globulinei de legare a hormonilor tiroidieni (TBG), determinând creșteri ale hormonilor tiroidieni circulanți, așa cum a fost evidențiat prin determinarea cantității de iodură legată de proteine (PBI), a concentrației plasmatice a T4 (prin cromatografie sau radio-imunotest) sau a T3 (prin radio-imunotest). Captarea T3 de către rășini este scăzută, reflectând creșterea TBG. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunilor libere ale T4 și T3 sunt nemodificate. Pot fi crescute și concentrațiile plasmatice ale altor proteine de legare, de exemplu globulina de legare a hormonilor corticoizi (CBG), globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) ducând la creșterea corticosteroidilor circulanți și, respectiv, a hormonilor sexuali. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunilor libere sau cu activitate biologică ale hormonilor sunt nemodificate. Concentrațiile plasmatice ale altor proteine pot fi crescute (angiotensinogen/renină, alfa-1-antitripsină, ceruloplasmină).
- Utilizarea TSH nu ameliorază funcția cognitivă. Există unele dovezi privind creșterea riscului probabil de apariție a demenței la femeile care încep să utilizeze continuu TSH combinat estrogen-progestogen sau estrogen în monoterapie după vârsta de 65 de ani.
- Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest tratament combinat estrogen-progestogen nu este un contraceptiv. Pacientele aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze mijloace contraceptive non-hormonale.

Creșteri ALT

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru virusul hepatitic C (VHC) reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. În plus, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir, au fost observate creșteri ale valorilor ALT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol,

cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra niciun medicament cu estrogeni; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.5.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

Eficacitatea estrogenilor și progestogenilor poate fi afectată în următoarele situații :

- Metabolizarea estrogenilor și progestogenilor poate fi crescută prin utilizarea concomitentă a substanțelor despre care se știe că induc activitatea enzimelor care metabolizează medicamentele, mai ales a izoenzimelor 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 ale citocromului P450, cum ar fi anticonvulsivantele (de exemplu: fenobarbital, carbamazepină, fenitoină) și antiinfecțioasele (de exemplu: rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).
- Ritonavirul și nelfinavirul, deși cunoscute ca inhibitori puternici ai CYP450 3A4, A5, A7, prezintă proprietăți inductoare atunci când sunt utilizate concomitent cu hormonii steroidieni.
- Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor și progestogenilor prin intermediul CYP450 3A4.
- Din punct de vedere clinic, metabolizarea crescută a estrogenilor și progestogenilor poate determina diminuarea efectului și modificarea tipului de sângerare uterină.

Efectul TSH cu estrogeni asupra altor medicamente

S-a demonstrat că contraceptivele hormonale care conțin estrogeni scad semnificativ concentrațiile plasmatice ale lamotriginei atunci când sunt administrate concomitent datorită inducerii glucuronidării lamotriginei. Acest lucru poate reduce controlul convulsiilor. Deși potențiala interacțiune dintre terapia de substituție hormonală și lamotigină nu a fost studiată, este de așteptat să existe o interacțiune similară, care poate duce la o reducere a controlului convulsiilor la femeile aflate sub tratament concomitent cu ambele medicamente.

Estrogenii pot interfera cu metabolizarea altor medicamente:

Estrogenii pot inhiba activitatea enzimatică a citocromului P450 prin mecanism de inhibiție competitivă. De fapt, trebuie ținut cont în special în cazul substanțelor cu indice terapeutic limitat, ca de exemplu:

- tacrolimus și ciclosporina A (izoenzimele 3A4, 3A3 ale citocromului P450)
- fentanilul (izoenzima 3A4 a citocromului P450)
- teofilina (izoenzima 1A2 a citocromului P450).

Din punct de vedere clinic, acest lucru poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale substanțelor respective, chiar până la concentrații toxice. Astfel, va fi necesară monitorizarea pe termen lung și reducerea dozelor de tacrolimus, fentanil, ciclosporină A și teofilină.

Interacțiuni farmacodinamice

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru VHC reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra nici un estrogen; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este indicată utilizarea Femoston 2/10 în perioada de sarcină. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul utilizării Femoston 2/10, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Rezultatele majorității studiilor epidemiologice efectuate până în prezent legate de expunerea accidentală a fătului la combinația estrogeni-progestative nu au evidențiat efecte teratogene sau fetotoxice. Nu există date suficiente privind utilizarea estradiol/didrogesteronă la gravide.

Alăptarea

Nu este indicată utilizarea Femoston 2/10 în perioada de alăptare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Femoston 2/10 nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studii clinice la pacienții tratați cu estradiol/didrogesteronă sunt: cefalee, dureri abdominale, dureri/ sensibilitate la nivelul sânilor, lombalgie.

Următoarele reacții adverse au fost observate cu frecvențele indicate mai jos, în timpul studiilor clinice (n=4929)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente > 1/10	Frecvente $\geq 1/100$ și < 1/10	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și < 1/100	Rare $\geq 1/10000$ și < 1/1000
Infecții și infestări		Candidoză vaginală	Simptome asemănătoare cistitei	
Tumori benigne, maligne și nespecificate			Creșterea dimensiunilor leiomioamelor	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate	
Tulburări psihice		Depresie, nervozitate	Modificări ale libidoului	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă, amețeli		
Tulburări cardiace				Infarct miocardic
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială, boală vasculară periferică, varice, tromboembolism venos*	
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Greață, vărsături, flatulență	Dispepsie	
Tulburări hepatobiliare			Afecțiuni ale vezicii biliare, modificări ale	

			funcției hepatice, asociate uneori cu icter, astenie sau stare generală de rău și dureri abdominale	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții alergice cutanate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit)		Angioedem, purpură vasculară
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Lombalgie			
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mastodinie/angorjarea sânilor	Tulburări menstruale, incluzând: metroragie și sângerare de întrerupere, menoragie, oligo/amenoree, menstruații neregulate, dismenoree, durere pelvină, secreție cervicală	Creșterea dimensiunilor sânilor, sindrom premenstrual	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală, stare generală alterată, edeme periferice		
Investigații diagnostice		Creșterea greutateii corporale	Scăderea greutateii corporale	

* a se vedea mai jos pentru informații suplimentare.

Riscul de cancer de sân

- Un risc de până la de 2 ori mai mare de a diagnostica un cancer mamar este raportat la femeile care utilizează terapie combinată estrogen-progestogen pentru mai mult de 5 ani.
- La pacientele care utilizează estrogen în monoterapie, riscul crescut este mai mic decât cel observat la pacientele care utilizează combinația estrogeni-progestative.
- Nivelul de risc este dependent de durata de utilizare (vezi pct. 4.4).
- Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu randomizat, controlat placebo, studiul Womens Health Initiative (WHI) și ale celei mai ample metaanalize a studiilor epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos.

Cea mai amplă metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective - Riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 5 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 5 ani (50-54)	Riscul relativ	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care au utilizat TSH după 5 ani
-------------------------------	--	----------------	--

	de ani)*		
TSH cu estrogen în monoterapie			
50	13,3	1,2	2,7
TSH cu combinația estrogen-progestativ			
50	13,3	1,6	8,0

*Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va modifica, de asemenea, proporțional.

Riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 10 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 de femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 10 ani (50-59 de ani)*	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care au utilizat TSH după 10 ani
TSH cu estrogen în monoterapie			
50	26,6	1,3	7,1
TSH cu combinația estrogen-progestativ			
50	26,6	1,8	20,8

*Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m²)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va modifica, de asemenea, proporțional.

Studiile US WHI – Riscul suplimentar de apariție a cancerului mamar după 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența în brațul placebo la 1000 de femei, în decurs de 5 ani	Riscul relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH în decurs de 5 ani (ÎI 95%)
ECC în monoterapie			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
TSH combinată cu estrogen-progestogen (ECC+AMP)‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Studiul WHI la femei hysterectomizate, care nu au prezentat o creștere a riscului de apariție a cancerului mamar.

‡În cazul în care analiza a fost limitată la femeile care nu au utilizat TSH înainte de includerea în studiu, nu a existat niciun risc crescut evident în primii 5 ani de tratament: după 5 ani, riscul a fost mai mare comparativ cu femeile care nu au utilizat TSH.

Riscul de apariție a cancerului endometrial

Femei în postmenopauză nehisterectomizate

La femeile nehisterectomizate care nu utilizează TSH, riscul de apariție a cancerului endometrial este de aproximativ 5 cazuri la 1000 de femei.

La femeile nehisterectomizate, nu se recomandă utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie, deoarece crește riscul de cancer endometrial (vezi pct. 4.4).

În funcție de durata de utilizare a monoterapiei cu estrogeni și de doza de estrogen, creșterea riscului de cancer endometrial în studiile epidemiologice a variat între 5 și 55 de cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 de femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani.

Adăugarea unui progestativ la monoterapia cu estrogen pentru cel puțin 12 zile la fiecare ciclu de tratament poate preveni acest risc crescut. În studiul Million Women Study, utilizarea timp de cinci ani a TSH combinată (secvențială sau continuă), nu a crescut riscul de cancer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cancer ovarian

Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinația estrogen-progestativ a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de diagnostic de cancer ovarian (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a demonstrat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH, comparativ cu femeile care nu au folosit niciodată TSH (RR 1,43; 95% IC 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care iau TSH timp de cinci ani, rezultă circa 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. Dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu iau TSH, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian circa 2 femei din 2000 într-o perioadă de 5 ani.

Riscul de tromboembolism venos

TSH este asociată cu un risc relativ crescut de 1,3 - 3 ori de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a TSH (vezi pct. 4.4). Rezultatele studiilor WHI sunt prezentate mai jos:

Studiile WHI – Riscul suplimentar de apariție a TEV în decurs de 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența în brațul placebo la 1000 de femei, în decurs de 5 ani	Riscul relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH
Estrogen administrat oral în monoterapie ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
TSH orală combinată cu estrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

³ Studiu la femei hysterectomizate

Riscul de boală coronariană

Riscul bolilor coronariene este crescut ușor la utilizatoarele de TSH combinată estrogen-progestativ cu vârsta peste 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Riscul de apariție al accidentului vascular cerebral

Utilizarea estrogenilor în monoterapie și a terapiei combinate estrogen + progestativ este asociată cu un risc relativ crescut de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic de până la de 1,5 ori. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării de TSH.

Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau durata de utilizare, dar în timp ce riscul de bază este strâns dependent de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Studii combinate - Riscul suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ⁴ în decurs de 5 ani de utilizare

Intervalul de vârstă (ani)	Incidența în brațul placebo la 1000 de femei, în decurs de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH în decurs de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1- 1,6)	3 (1-5)

⁴Nu a fost făcută o diferențiere între accident vascular cerebral ischemic și hemoragic.

Alte reacții adverse care au fost raportate în asociere cu tratamentul cu estrogen-progestogen (inclusiv estradiol/didrogesteronă)

Tumori benigne, maligne și nespecificate

- Tumori maligne și benigne estrogeno-dependente, de exemplu cancer endometrial, cancer ovarian.
- Creșterea dimensiunilor tumorilor dependente de progestogen (de exemplu meningiom), (vezi pct. 4.3).

Tulburări hematologice și limfatice

- Anemie hemolitică

Tulburări ale sistemului imunitar

- Lupus eritematos sistemic

Tulburări de nutriție și metabolism

- Hipertrigliceridemie

Tulburări ale sistemului nervos

- Posibilitatea de apariție a demenței după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4), coree, exacerbarea epilepsiei

Tulburări oculare

- Creșterea curbării corneei transparente, intoleranță la lentilele de contact

Tulburări vasculare

- Tromboembolism arterial

Tulburări gastrointestinale

- Pancreatită (în cazul femeilor cu hipertrigliceridemie pre-existentă)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Eritem multiform, eritem nodos, cloasmă sau melasmă, care pot persista și după întreruperea administrării medicamentului

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

- Crampe la nivelul membrelor inferioare

Tulburări renale și ale căilor urinare

- Incontinență urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- Modificări fibrochistice ale sânului, eroziune de col uterin

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

- Agravarea porfiriei

Investigații diagnostice

- Creșterea valorii totale a hormonilor tiroidieni

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Atât estradiolul cât și didrogesterona sunt substanțe cu toxicitate scăzută. În caz de supradozaj pot să apară simptome cum ar fi: greață, vărsături, sensibilitate la nivelul sânilor, amețeli, dureri abdominale, somnolență/ oboseală și întreruperea menstruației. Este puțin probabil să fie necesar tratament simptomatic specific. Informațiile menționate mai sus sunt valabile și în cazul supradozajului la copii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: aparatul genito-urinar și hormoni sexuali, progestative și estrogeni preparate secvențiale, codul ATC: G03FB08

Estradiol

Substanța activă, 17 β -estradiol, este identică din punct de vedere chimic și biologic cu estradiolul endogen uman. Este utilizat pentru substituție hormonală în cazul absenței secreției de estrogeni la femeile aflate în perioada de postmenopauză și pentru ameliorarea simptomelor. Femoston 2/10 previne scăderea masei osoase care apare în cadrul menopauzei sau la femeile cu ovariectomie.

Didrogesteronă

Didrogesterona este un progestogen activ administrat pe cale orală, având o activitate comparabilă cu cea a progesteronului administrat parenteral. Deoarece estrogenii favorizează proliferarea endometrului, în cazul în care nu este utilizat un progestogen, crește riscul de apariție a hiperplaziei endometriale și a cancerului de endometru. Adăugarea unui progestogen scade în mod semnificativ riscul apariției hiperplaziei endometriale indusă de estrogen la femeile nehisterectomizate.

Informații provenite din studiile clinice

- Ameliorarea simptomelor determinate de deficitul de estrogeni și a sângerărilor neregulate.
- Ameliorarea tulburărilor de climacteriu s-a realizat din primele săptămâni de tratament.

Sângerarea de întrerupere a apărut în cazul a 89% dintre femei și a avut o durată medie de 5 zile. Această sângerare a apărut în ziua 28 a ciclului. Sângerări neregulate sau pete de sânge au apărut la 22% dintre femei în primele trei luni de tratament și la 19% dintre femei în timpul lunilor 10-12 de tratament. Amenoreea (lipsa sângerării sau petelor de sânge) a fost observată la 12% dintre femei în primul an de tratament.

Prevenirea osteoporozei

Deficiența estrogenică de la menopauză este asociată cu o creștere a turn-over-ului osos și a diminuării masei osoase. Efectul estrogenilor asupra densității minerale osoase este dependent de doză. Protecția pare a fi eficientă atâta timp cât este continuat tratamentul. După întreruperea TSH, masa osoasă se diminuează cu o viteză similară celei observate la femeile netratate.

Dovezile obținute în studiul WHI și în urma unei meta-analize a altor studii arată că utilizarea curentă a TSH, în monoterapie sau în asociere cu un progestativ – administrată femeilor fără boli asociate – reduce riscul de apariție a fracturilor de șold, vertebrale sau a altor fracturi osteoporotice. TSH poate preveni, de asemenea, apariția fracturilor la femeile cu densitate osoasă diminuată și/sau osteoporoză diagnosticată, dar dovezile referitoare la aceasta sunt limitate.

După doi ani de tratament cu Femoston 2/10, creșterea densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost de $6,7 \pm 3,9\%$ [valoare medie \pm deviație standard (SD)]. Pentru

Femoston 2/10, procentul femeilor la care valoarea DMO lombare a rămas constantă sau a crescut pe parcursul tratamentului, a fost de 94,5%. Femoston 2/10 a avut, de asemenea, efect asupra DMO de la nivelul șoldului.

Creșterea valorii acesteia după o perioadă de tratament cu Femoston 2/10 timp de doi ani, a fost de $2,6\% \pm 5,0\%$ (valoare medie \pm SD) la nivelul colului femural, $4,6 \pm 5,0\%$ (valoare medie \pm SD) la nivelul trohanterului și $4,1 \pm 7,4\%$ (valoare medie \pm SD) la nivelul trigonului lui Wards. Procentul femeilor la care valoarea DMO lombare a rămas constantă sau a crescut la nivelul tuturor celor 3 zone ale șoldului după efectuarea tratamentului cu Femoston 2/10 a fost de 71-88%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Estradiol

- Absorbția

Absorbția estradiolului este influențată de mărimea particulelor: estradiolul micronizat este rapid absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal.

Următorul tabel prezintă parametrii farmacocinetici la starea de echilibru pentru estradiol (E2), estronă (E1) și sulfat de estronă (E1S) pentru fiecare doză de estradiol micronizat. Datele sunt prezentate ca valori medii.

Estradiol 2 mg				
Parametrii	E2	E1	Parametrii	E1S
C_{max} (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	C_{max} (ng/ml)	25,9 (16,4)
C_{min} (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	C_{min} (ng/ml)	5,7(5,9)
C_{av} (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	C_{av} (ng/ml)	13,1(9,4)
AUC_{0-24} (pg.h/ml)	1619 (733)	10209(4561)	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	307,3 (224,1)

- Distribuție

Estrogenii se găsesc liberi sau legați. Aproximativ 98-99% din doza de estradiol se leagă de proteinele plasmatiche, din care circa 30-52% de albumina serică și aproximativ 46-69% de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG).

- Metabolizare

După administrarea pe cale orală, estradiolul este intens metabolizat. Principalii metaboliți neconjugați și conjugați sunt estrona și sulfatul de estronă. Acești metaboliți pot contribui la activitatea estrogenică fie direct, fie după transformarea în estradiol. Sulfatul de estronă poate intra în circuitul enterohepatic.

- Eliminare

În urină, compușii principali sunt metaboliții glucuronoconjugați ai estronei și estradiolului. Timpul de înjumătățire este de 10-16 ore.

Estrogenii sunt secretați în laptele uman.

- Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea orală zilnică a Femoston 2/10, concentrația de estradiol atinge starea de echilibru după cinci zile.

În general, concentrația la echilibru se atinge după 8-11 zile de la administrare.

Didrogesteronă

- Absorbția

După administrarea orală, didrogesterona este absorbită rapid, având T_{max} cuprins între 0,5 și 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a didrogesteronei (la administrarea unei doze orale de 20 mg, comparativ cu 7,8 mg administrate în perfuzie) este de 28%.

Următorul tabel prezintă parametrii farmacocinetici la starea de echilibru pentru didrogesteronă (D) și dihidrodidrogesterona (DHD). Datele sunt prezentate ca valori medii.

Didrogesteronă 10 mg		
Parametrii	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-τ} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- Distribuție

După administrarea intravenoasă a didrogesteronei, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 1400 l. Didrogesterona și DHD se leagă în proporție de peste 90% de proteinele plasmatiche.

- Metabolizare

După administrarea orală, didrogesterona este rapid metabolizată la DHD. Concentrația plasmatică a principalului metabolit activ, 20 α-dihidrodidrogesteronă (DHD), atinge valoarea maximă la aproximativ 1,5 ore după administrare. Concentrația plasmatică a DHD este cu mult mai mare decât cea a formei nemodificate. Raportul ASC pentru DHD/didrogesteronă este 40, iar raportul C_{max} este 25. Valorile medii ale timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru didrogesteronă și DHD sunt cuprinse între 5 și 7 ore, respectiv, 14 și 17 ore.

O caracteristică comună a tuturor metaboliților o reprezintă menținerea structurii 4,6 dienă-3-onă a formei nemodificate și absența hidroxilării în poziția 17α. Aceasta explică lipsa efectelor estrogenice și androgenice ale didrogesteronei.

- Eliminare

După administrarea orală a didrogesteronei marcate, în medie 63% din doză este excretată în urină. Clearance-ul plasmatic este de 6,4 l/min. În decurs de 72 de ore excreția este completă. DHD este prezent în urină în cea mai mare parte sub formă glucuroconjugată.

- Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica după administrarea dozelor simple și multiple este liniară, pentru doze de 2,5-10 mg. Compararea cineticii de doze unice și multiple demonstrează că farmacocinetica didrogesteronei și DHD nu este modificată ca urmare a administrărilor repetate. Starea de echilibru a fost atinsă după 3 zile de tratament.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice de siguranță relevante pentru populația țintă, suplimentare față de cele incluse deja în alte secțiuni ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul acvatic. Medicamentele care nu mai sunt necesare nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale sau returnat la farmacie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimate filmate de culoare roșu-cărămiziu

Nucleu: lactoză monohidrat, hipromeloză, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu

Film: amestec *Pink I* [hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172)].

Comprimate filmate de culoare galbenă

Nucleu: lactoză monohidrat, hipromeloză, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu

Film: amestec *Yellow II* [hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid galben de fer (E172)].

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister tip calendar din PVC/Al a 28 comprimate filmate (14 comprimate filmate de culoare roșu-cărămiziu și 14 comprimate filmate de culoare galben).

Cutie cu 3 blistere tip calendar din PVC/Al a câte 28 comprimate filmate (14 comprimate filmate de culoare roșu-cărămiziu și 14 comprimate filmate de culoare galben).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul acvatic. Medicamentele care nu mai sunt necesare nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale sau returnat la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15178/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.