

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena opečnato rdeča tableta vsebuje estradiol hemihidrat v količini, ki ustreza 2 mg estradiola.
Ena rumena tableta vsebuje estradiol hemihidrat v količini, ki ustreza 2 mg estradiola, in 10 mg didrogesterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat: 118,2 mg (opečnato rdeča filmsko obložena tableta) in 109,4 mg (rumena filmsko obložena tableta)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

okrogle, bikonveksne, z oznako 379 na eni strani (7 mm)
opečnato rdeče 2 mg tablete in rumene 2 mg/10 mg tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za simptome pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, vsaj 6 mesecev po zadnji menstruaciji.

Preprečevanje osteoporoze pri ženskah v menopavzi z velikim tveganjem za zlome v prihodnosti, ki ne prenašajo ali imajo kontraindikacijo za druga zdravila, ki so odobrena za preprečevanje osteoporoze (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje pri zdravljenju žensk, starejših od 65 let, so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg je zdravilo za neprekinjeno zaporedno hormonsko nadomestno zdravljenje za peroralno uporabo.

Estrogen se daje brez prekinitev. Progestogen se dodaja zadnjih 14 dni vsakega 28-dnevnega ciklusa, na zaporeden način.

Zdravljenje se začne z eno opečnato rdečo tableto na dan prvih 14 dni, čemur sledi ena rumena tableta na dan naslednjih 14 dni, kot je označeno na 28-dnevnem koledarskem pakiranju.

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg je treba jemati neprekinjeno brez odmora med posameznimi pakiranjmi.

Za začetek in nadaljevanje zdravljenja simptomov postmenopavze je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možen čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Na splošno se mora zaporedno kombinirano zdravljenje začeti z zdravilom Femphascon 1 mg + 1 mg/10 mg.

Glede na klinični odziv se lahko odmerek ustrezno prilagodi.

Bolnice, ki prehajajo z neprekinjenega zaporednega ali cikličnega zdravila, morajo zaključiti 28-dnevni cikel in nato preiti na zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg.

Bolnice, ki prehajajo z drugega neprekinjenega kombiniranega zdravila, lahko začnejo z zdravljenjem kadar koli.

V primeru pozabljenega odmerka je treba odmerek vzeti čim prej, ko je mogoče. Če je minilo več kot 12 ur, je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjo tableto, ne da bi vzeli pozabljeno tableto. Verjetnost pojava vmesne krvavitve ali krvavih madežev se lahko poveča.

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg se lahko jemlje ne glede na vnos hrane.

Pediatrična populacija:

Ni ustrezne indikacije za uporabo zdravila Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg pri pediatrični populaciji.

4.3 Kontraindikacije

- znan rak na dojki v preteklosti ali sum nanj,
- znan maligni tumor, odvisen od estrogena, (npr. rak endometrija) ali sum nanj,
- nediagnosticirana krvavitev iz rodil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija) sedaj ali v preteklosti,
- znane trombofilne bolezni (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4),
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v preteklosti, vse dokler se testi delovanja jeter ne normalizirajo,
- porfirija,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje postmenopavznih simptomov se lahko začne s HNZ samo pri simptomih, ki neželjeno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno skrbno pretehtati tveganja in koristi zdravljenja. S HNZ se lahko nadaljuje samo, dokler so koristi večje od tveganja.

Dokazi glede tveganj, povezanih s HNZ, pri zdravljenju predčasne menopavze so omejeni. Zaradi nizke stopnje absolutnega tveganja pri mlajših ženskah je lahko razmerje med koristmi in tveganji pri teh ženskah ugodnejše kot pri starejših ženskah.

Zdravniški pregled/spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba izvesti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Pri tem je treba upoštevati zdravniški pregled (ginekološki pregled in pregled dojk) in kontraindikacije ter opozorila in previdnostne ukrepe. Med zdravljenjem so priporočljivi kontrolni pregledi s pogostnostjo in obsegom, ki sta prilagojena posamezni ženski. Ženski je treba svetovati, katere spremembe na dojkah morajo poročati zdravniku ali medicinski sestri (glejte "Rak dojke" spodaj). Preiskave, vključno z ustreznim slikanjem, npr. mamografijo, je treba izvesti skladno s trenutno sprejeto presejalno prakso, prilagojeno kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki potrebujejo nadzor

Če je prisotno katero koli od naslednjih stanj, se je pojavilo v preteklosti in/ali se je poslabšalo med nosečnostjo ali med prejšnjim hormonskim zdravljenjem, je treba bolnico skrbno nadzirati. Upoštevati je treba, da se lahko ta stanja ponovno pojavijo ali se poslabšajo med zdravljenjem z zdravilom Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg, zlasti:

- leiomiomi (fibromi maternice) ali endometrijoza,
- dejavniki tveganja za tromboembolične bolezni (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za tumorje, odvisne od estrogena, npr. 1. stopnja dednosti za raka na dojki,
- hipertenzija,
- bolezni jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus z ali brez vključenosti ožilja,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- hiperplazija endometrija v preteklosti (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza,
- meningiom.

Razlogi za takojšnjo prekinitve zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru odkritja kontraindikacij ter v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno povišanje krvnega tlaka,
- nov pojav glavobola migrenskega tipa,
- nosečnost.

Hiperplazija endometrija in rak

- Pri ženskah z neokrnjeno maternico je tveganje za hiperplazijo endometrija in raka povečano, kadar se estrogeni dajejo v monoterapiji daljše časovno obdobje. Poročano povečanje tveganja za raka endometrija med uporabnicami estrogena samega je od 2- do 12- večje v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po prekinitvi zdravljenja lahko ostane tveganje povečano še vsaj 10 let.
- Ciklični dodatek progestogena vsaj 12 dni na mesec/28-dnevni cikel ali nepretrgano kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje pri ženskah brez histerektomije lahko prepreči povečanje tveganja, povezano s HNZ samo z estrogeni.
- V prvem mesecu zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavi madeži. Če se vmesne krvavitve ali krvavi madeži pojavijo po daljšem času zdravljenja ali se nadaljujejo po prekinitvi zdravljenja, je treba poiskati razlog. To lahko vključuje biopsijo endometrija za izključitev malignosti endometrija.

Rak dojke

Skupni dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinacijo estrogensko-progestogenskega ali samo estrogensko HNZ, kar je odvisno od trajanja jemanja HNZ.

Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje:

- V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in metaanalizi prospektivnih epidemioloških študij so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1 - 4) letih (glejte poglavje 4.8).

Samo estrogensko zdravljenje:

- Preskušanje WHI ni odkrilo povečanja tveganja za raka dojke pri ženskah s histerektomijo, ki so uporabljale samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem zvečanju tveganja za raka dojke, ki je manjše kot pri ženskah, ki so uporabljale kombinacije estrogena in progestogena (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, predvsem kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, poveča gostoto dojk na mamografskih posnetkih, kar lahko oteži radiološko odkrivanje raka dojke.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestogenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

- HNZ je povezano z 1,3- do 3-kratnim tveganjem za razvoj venske trombembolije (VTE), npr. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu jemanja HNZ kot kasneje (glejte poglavje 4.8).
- Bolnice z znanimi motnjami strjevanja krvi imajo povečano tveganje za VTE. HNZ lahko dodatno prispeva k temu tveganju, zato je kontraindicirano pri teh bolnicah (glejte poglavje 4.3). Splošno znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo: uporabo estrogenov, višjo starost, velike operacije, podaljšano imobilizacijo, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in raka. Ni soglasja glede možne vloge krčnih žil pri VTE. Kot pri vseh bolnikih po operaciji je treba upoštevati preventivne ukrepe za preprečitev VTE po operaciji. Če bo načrtovani operaciji sledila podaljšana imobilizacija, je priporočljivo začasno prenehanje jemanja HNZ 4 do 6 tednov pred operacijo. Zdravljenja se ne sme ponovno uvesti, dokler ženska ni popolnoma mobilizirana.
- Ženskam brez osebne anamneze VTE, vendar s sorodnikom v prvem kolenu, ki je imel trombozo v mladih letih, se lahko ponudi slikanje po skrbnem pretehtanju njegovih omejitev (s slikanjem se identificira samo del motenj strjevanja krvi). Če se identificira motnja strjevanja krvi, ki se ločuje od tromboze pri družinskih članih ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C ali pa kombinacija okvar), je HNZ kontraindicirano.

- Ženske, ki so že na antikoagulantnem zdravljenju, potrebujejo skrbno pretehtanje koristi-tveganja za uporabo HNZ.
- Če se po začetku zdravljenja razvije VTE, je treba zdravilo ukiniti. Bolnicam je treba naročiti, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če opazijo možen simptom tromboembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Koronarna arterijska bolezen

Iz randomiziranih kontroliranih preskušanj ni dokazov za zaščito pred miokardnim infarktom pri ženskah z ali brez obstoječe koronarne arterijske bolezni, ki so prejemale estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ.

Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje:

Relativno tveganje za koronarno arterijsko bolezen med uporabo kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ je rahlo povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za koronarno arterijsko bolezen močno odvisno od starosti, je število dodatnih primerov koronarne arterijske bolezni zaradi uporabe estrogensko-progestogenskega zdravljenja pri zdravih ženskah, ki so blizu menopavze, zelo majhno, vendar se bo povečalo s povečanjem starosti.

Samo estrogensko zdravljenje:

Randomizirani kontrolirani podatki ne kažejo povečanega tveganja za koronarno arterijsko bolezen pri ženskah s histerektomijo, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje.

Ishemična kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje je povezano z do 1,5-krat povečanim tveganjem za ishemično kap. Relativno tveganje se ne spreminja s starostjo ali časom od nastopa menopavze. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap odvisno od starosti, bo skupno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, naraščalo s starostjo (glejte poglavje 4.8).

Zvišanje ALT

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).

Druga stanja

- Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z okvaro srca ali ledvic skrbno nadzirati.
- Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba skrbno spremljati med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem, ker so pri zdravljenju z estrogeni v tem stanju poročali o redkih primerih velikega povečanja trigliceridov v plazmi, kar je vodilo do pankreatitisa.

- Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.
- Estrogeni povišajo tiroglobulin, ki veže ščitnične hormone (TBG – "*thyroid binding globulin*"), kar vodi do povišanja krožečih skupnih ščitničnih hormonov, izmerjeno z jodom, vezanim na proteine (PBI – "*protein-bound iodine*"), ravno T4 (s kolono ali radioimunski test) ali ravno T3 (radioimunski test). Vezava T3 je zmanjšana, kar se odraža v povišanem TBG. Koncentraciji prostega T4 in prostega T3 sta nespremenjeni. Drugi vezalni proteini v serumu so lahko povišani, npr. globulin, ki veže kortikoide (CBG – "*corticoid binding globulin*") in globulin, ki veže spolne hormone (SHBG – "*sex-hormone-binding globulin*"), kar privede do povišanja krožečih kortikosteroidov in spolnih hormonov. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov so nespremenjene. Drugi plazemski proteini so lahko povišani (substrat za angiotenzin/renin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).
- Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne sposobnosti. Obstaja nekaj dokazov za povečanje tveganja za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo uporabljati neprekinjeno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu.
- Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To estrogensko-progestogensko kombinirano zdravljenje ni kontraceptiv.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene.

Učinkovitost estrogenov in progestogenov je lahko zmanjšana:

- Presnova estrogenov in progestogenov je lahko povečana ob sočasni uporabi snovi, za katere je znano, da inducirajo encime, ki presnavljajo zdravila (zlasti encime P450), kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Ritonavir in nelfinavir, čeprav znana kot močna zaviralca, nasprotno, izražata induktorske lastnosti, kadar se uporabljata sočasno s steroidnimi hormoni.
- Rastlinski pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in progestogenov.
- Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestogenov vodi do zmanjšanja učinka in sprememb v profilu materničnih krvavitev.

Farmakodinamične interakcije

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg ni indicirano med nosečnostjo. Če med zdravljenje z zdravilom Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg pride do nosečnosti, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Ni dovolj podatkov o uporabi estradiola/didrogesterona pri nosečnicah. Rezultati večine dosedanjih epidemioloških študij z nenamerno izpostavitvijo zarodka kombinaciji estrogenov/progestogenov ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg ni indicirano med dojenjem.

Plodnost

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg ni indicirano v rodnem obdobju.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki bolnic, zdravljenih z estradiolom/didrogesteronom v kliničnih študijah so glavobol, abdominalna bolečina, bolečina v dojkah/občutljivost dojk in bolečina v hrbtu. Naslednje neželene učinke so v kliničnih preskušanjih (n = 4929) opazili s spodaj navedeno pogostnostjo.

*Neželeni učinki iz spontanih poročil, ki niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih, imajo pripisano pogostnost "redki":

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginalna kandidiaza	simptomi, podobni cistitisu	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe			povečanje velikosti leiomioma	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				hemolitična anemija*
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Psihiatrične motnje		depresija, živčnost	vpliv na željo po spolnosti	
Bolezni živčevja	glavobol	migrena, omotica		meningiom*

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Očesne bolezni				povečanje zakrivljenosti roženice*, neprenašanje kontaktnih leč*
Srčne bolezni				miokardni infarkt
Žilne bolezni			venska trombembolija, hipertenzija, periferna žilna bolezen, krčne žile	možganska kap*
Bolezni prebavil	abdominalna bolečina	navzea, bruhanje, abdominalna distenzija (vključno z napihnjenostjo)	dispepsija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalno delovanje jeter, občasno z zlatenico, astenijo ali splošnim slabim počutjem in abdominalno bolečino	bolezni žolčnika
Bolezni kože in podkožja		alergijske kožne reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija, srbenje)		angioedem, žilna purpura, nodozni eritem*, kloazma ali melazma, ki lahko vztrajata tudi po prekinitvi zdravljenja*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu			krči v nogah*

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Motnje reprodukcije in dojk	bolečina v dojkah/ občutljivost dojk	menstrualne motnje (vključno s postmenopavznimi krvavimi madeži, metroragijo, menoragijo, oligo-/amenorejo, neredno menstruacijo, dismenorejo), bolečina v medenici, izcedek iz materničnega vratu	povečanje dojk, predmenstrualni sindrom	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenična stanja (astenija, utrujenost, slabotnost), periferni edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

Tveganje za raka dojke

- Pri ženskah, ki so jemale kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje več kot 5 let, so poročali o do 2-krat večjem tveganju za diagnozo raka dojke.
- Kakršno koli povečano tveganje samo estrogenskega zdravljenja je manjše, kot je bilo opaženo pri uporabnicah estrogensko-progestogenskih kombinacij.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki nikoli niso uporabljale HNZ v 5 letnem obdobju (50-54 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 5 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinacija estrogena in progestogena			

50	13,3	1,6	8,0
* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m ²) Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.			

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki nikoli niso uporabljale HNZ v 10 letnem obdobju (50-59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 10 letih
Samo estrogensko HNZ			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinacija estrogena in progestogena			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m ²) Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.			

Ameriške WHI študije – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so prejemale placebo 5 let	Razmerje tveganja & 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ preko 5 let (95 % IZ)
CEE samo estrogen			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogen & progestogen‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanja tveganja za raka dojke

‡ Ko je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, ni bilo razvidnega nobenega povečanja tveganja v prvih 5 letih zdravljenja: po 5 letih je bilo tveganje večje kot pri neuporabnicah.

Tveganje za raka endometrija

Ženske po menopavzi z maternico:

Tveganje za raka endometrija je približno 5 od 1000 žensk z maternico, če ne uporabljajo HNZ.

Pri ženskah z maternico uporaba samo estrogenskega HNZ ni priporočljiva, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja uporabe samo estrogenov in od odmerka estrogena je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah od 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov pri 1000 ženskah v starosti med 50 in 65 let.

Dodatek progestogena k samo estrogenskemu zdravljenju vsaj 12 dni na cikel lahko prepreči to povečanje tveganja. V študiji milijon žensk petletna uporaba kombiniranega (zaporednega ali neprekinjenega) HNZ ni povečala tveganja za raka endometrija (RT 1,0 (0,8 – 1,2)).

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4). Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43, 95 % IZ 1,13 – 1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-kratnim povečanjem relativnim tveganjem za razvoj venske tromboembolije (VTE), npr. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je bolj verjeten v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študij WHI:

Študije WHI – Dodatno tveganje za VTE v obdobju 5-letne uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so jemale placebo 5 let	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ
Samo estrogen peroralno^c			
50 - 59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinacija estrogen-progestogen peroralno			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^c Študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen je rahlo povečano pri uporabnicah kombiniranih estrogensko-progestogenskih HNZ v starosti nad 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično kap

Uporaba samo estrogenskega in estrogensko-progestogenskega zdravljenja je povezana z do 1,5-kratnim povečanjem relativnega tveganja za ishemično kap. Tveganje za hemoragično kap ni povečano med uporabo HNZ.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, vendar bo, ker je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti, tudi skupno tveganje za kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, naraščalo s starostjo (glejte poglavje 4.4).

Kombinirane študije WHI – Dodatno tveganje za ishemično kap^d v obdobju 5-letne uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so jemale placebo 5 let	Razmerje tveganja in 95 % IZ	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v obdobju 5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

^d ni bilo razlikovanja med ishemično in hemoragično kapjo

O drugih neželenih učinkih so poročali v povezavi z estrogenskim/progestogenim zdravljenjem:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe:

novotvorbe, odvisne od estrogena, tako benigne kot maligne, npr. rak endometrija, rak jajčnikov, povečanje velikosti meningioma

Bolezni imunskega sistema:
sistemski eritematozni lupus

Presnovne in prehranske motnje:
hipertrigliceridemija

Bolezni živčevja:
morebitna demenca, horea, poslabšanje epilepsije

Žilne bolezni:
arterijska tromboembolija

Bolezni prebavil:
pankreatitis (pri ženskah s prej obstoječo hipertrigliceridemijo)

Bolezni kože in podkožja:
multiformni eritem

Bolezni sečil:
urinska inkontinenca

Motnje reprodukcije in dojk:
fibrocistična bolezen dojk, erozija materničnega vratu

Prirojene in dedne genetske okvare:
poslabšanje porfirije

Preiskave:
povišani skupni ščitnični hormoni

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Tako estradiol kot didrogesteron sta učinkovini z majhno toksičnostjo. Simptomi, kot so navzea, bruhanje, občutljivost dojk, omotica, abdominalna bolečina, zaspanost/utrujenost in odtegnitvena krvavitev, bi se lahko pojavili v primeru prevelikega odmerjanja. Ni verjetno, da bo potrebno kakršno koli specifično ali simptomatsko zdravljenje.

Pediatrična populacija:

Zgoraj omenjene informacije veljajo tudi za preveliko odmerjanje pri otrocih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, progestogeni in estrogeni, dvo- ali trifazna zdravila.

Oznaka ATC: G03FB08

Estradiol

Učinkovina, sintetični 17β -estradiol, je kemijsko in biološko identičen endogenemu humanemu estradiolu. Je nadomestilo za prenehanje nastajanja estrogena pri ženskah v menopavzi in izboljša simptome menopavze.

Estrogeni preprečujejo izgubo kostne mase po menopavzi ali ovariektomiji.

Didrogesteron

Didrogesteron je peroralno aktiven progestogen, ki ima primerljivo aktivnost kot parenteralno uporabljeni progesteron.

Ker estrogeni spodbujajo rast endometrija, nesporno povečajo tveganje za hiperplazijo endometrija in raka. Dodatek progestogena močno zmanjša z estrogeni spodbujeno tveganje za hiperplazijo endometrija pri ženskah brez histerektomije.

Informacije iz kliničnih preskušanj

- Olajšanje simptomov pomanjkanja estrogena in vzorca krvavitev
- Olajšanje simptomov menopavze je bilo doseženo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Pri zdravilu Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg so se redne odtegnitvene krvavitve pojavile pri 89 % žensk s srednjo vrednostjo trajanja 5 dni. Odtegnitvene krvavitve so se običajno začele 28. dan ciklusa. Vmesne krvavitve in/ali krvavi madeži so se pojavili pri približno 22 % žensk v prvih treh mesecih zdravljenja in pri 19 % žensk med 10. in 12. mesecem zdravljenja. Amenoreja (brez krvavitve ali krvavih madežev) se je pojavila pri 12 % ciklusov v prvem letu zdravljenja.

- Preprečevanje osteoporoze:

Pomanjkanje estrogena v menopavzi je povezano s povečanjem kostne presnove in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na mineralno kostno gostoto je odvisen od odmerka. Zaščita se zdi učinkovita, dokler se nadaljuje zdravljenje. Po prenehanju HNZ se kostna masa zmanjšuje s hitrostjo, podobno kot pri nezdravljenih ženskah.

Dokazi iz WHI preskušanja in metaanaliz preskušanj kažejo, da trenutna uporaba HNZ, samega ali v kombinaciji s progestogenom – zlasti pri zdravih ženskah – zmanjša tveganje za zlome kolka, hrbtenice in

drugih osteoporoznih zlomov. HNZ lahko tudi preprečuje zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali potrjeno osteoporozo, toda dokazi za to so omejeni.

Po dveh letih zdravljenja z zdravilom Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg je bilo povečanje MKG (mineralna kostna gostota) v ledvenem delu hrbtenice $6,7 \% \pm 3,9 \%$ (srednja vrednost \pm SD). Odstotek žensk, ki so vzdrževale ali pridobile MKG v ledvenem predelu med zdravljenjem je bil 94,5 %. Zdravilo Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg je imelo učinek tudi na MKG kolka. Po dveh letih zdravljenja z zdravilom Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg je bilo povečanje $2,6 \% \pm 5,0 \%$ (srednja vrednost \pm SD) v vratu stegenice, $4,6 \% \pm 5,0 \%$ (srednja vrednost \pm SD) v trohantru in $4,1 \% \pm 7,4 \%$ (srednja vrednost \pm SD) v Wardovem trikotniku. Odstotek žensk, ki so vzdrževale ali pridobile MKG v treh območjih kolka po zdravljenju z zdravilom Femphascon 2 mg + 2 mg/10 mg, je bil 71 - 88 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Estradiol

- Absorpcija:

Absorpcija estradiola je odvisna od velikosti delcev: mikroniziran estradiol se hitro absorbira iz prebavil.

Naslednja preglednica prikazuje srednje farmakokinetične parametre v stanju ravnovesja za estradiol (E2), estron (E1) in estron sulfat (E1S) za vsak odmerek mikroniziranega estradiola. Podatki so prikazani kot srednje vrednosti (SD).

Estradiol 2 mg				
Parametri	E2	E1	Parametri	E1S
Cmax (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	Cmax (ng/ml)	25,9 (16,4)
Cmin (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	Cmin (ng/ml)	5,7 (5,9)
Cav (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	Cav (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)

- Porazdelitev:

Estrogene lahko najdemo vezane ali nevezane. Približno 98 – 99 % odmerka estradiola se veže na plazemske proteine, od tega približno 30 – 52 % na albumin in približno 46 – 69 % na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG).

- Biotransformacija:

Po peroralni uporabi se estradiol obsežno presnovi. Glavna nekonjugirana in konjugirana presnovka sta estron in estron sulfat. Ta dva presnovka lahko prispevata k aktivnosti estrogena, lahko neposredno ali po pretvorbi v estradiol. Estron sulfat gre lahko v enterohepatični obtok.

- Izločanje:

V urinu prevladujejo glukuronidi estrona in estradiola. Razpolovni čas izločanja je med 10 – 16 ur. Estrogeni se izločajo v mleko doječih mater.

- Odmerek in odvisnost od časa:

Po dnevnem peroralnem vnosu zdravila Femphascon so koncentracije estradiola dosegle stanje ravnovesja po približno petih dneh.

Na splošno se zdi, da so koncentracije dosegle stanje ravnovesja v 8 do 11 dneh odmerjanja.

Didrogesteron

- **Absorpcija:**

Po peroralni uporabi se didrogesteron hitro absorbira s t_{max} med 0,5 in 2,5 h. Absolutna biološka razpoložljivost didrogesterona (peroralni 20 mg odmerek proti 7,8 mg intravenske infuzije) je 28 %.

Naslednja preglednica prikazuje farmakokinetične parametre didrogesterona (D) in dihidrodidrogesterona (DHD) po srednjem stanju ravnovesja. Podatki so prikazani kot srednje vrednosti (SD).

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

- **Porazdelitev:**

Po intravenskem dajanju didrogesterona je volumen porazdelitve v stanju ravnovesja približno 1400 l. Didrogesteron in DHD sta v več kot 90 % vezana na plazemske proteine.

- **Biotransformacija:**

Po peroralnem vnosu se didrogesteron hitro presnovi v DHD. Ravni glavnega aktivnega presnovka 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) dosežejo vrh približno 1,5 h po odmerku. Ravni DHD v plazmi so bistveno višje v primerjavi z matično učinkovino. Razmerje AUC DHD proti didrogesteronu je 40, razmerje C_{max} pa 25. Srednja vrednost končnih razpolovnih časov didrogesterona lahko niha med 5 in 7 h, pri DHD pa med 14 in 17 h. Skupna lastnost vseh presnovkov je zastajanje 4,6 dien-3-on konfiguracije matične učinkovine in odsotnost 17 α -hidroksilacije. To pojasnjuje pomanjkanje estrogenskih in androgenih učinkov didrogesterona.

- **Izločanje:**

Po peroralni uporabi označenega didrogesterona se povprečno 63 % odmerka izloči z urinom. Skupni plazemski očistek je 6,4 l/min. V 72 urah je izločanje popolno. DHD je prisoten v urinu večinoma kot konjugat glukuronske kisline.

- **Odmerek in odvisnost od časa:**

Farmakokinetiki enkratnega in večkratnega odmerka sta linearni pri razponu peroralnih odmerkov med 2,5 in 10 mg. Primerjava kinetike enkratnega in večkratnega odmerka kaže, da se farmakokinetiki didrogesterona in DHD ne spremenita kot rezultat večkratnega odmerjanja. Stanje ravnovesja je bilo doseženo po 3 dneh zdravljenja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za predpisovalca ni ustreznih predkliničnih podatkov o varnosti v ciljni populaciji, ki bi bile dodatek tistim, ki so že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC):

Ocena tveganja za okolje:

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. Zdravil, ki se jih ne uporablja več, se ne sme odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi ali vrniti v lekarno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

Laktoza monohidrat

Hipromeloza

Koruzni škrob

Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Magnezijev stearat

Filmska obloga:

Formulacija	Barva tablete	Sestava
2 mg estradiola	opečnato rdeča	Titanov dioksid (E171) Rdeč železov oksid (E172) Črn železov oksid (E172) Rumen železov oksid (E172) Hipromeloza Makrogol 400 Smukec
2 mg estradiola in 10 mg didrogesterona	rumena	Titanov dioksid (E171) Rumen železov oksid (E172) Hipromeloza Makrogol 400 Smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba ni smiselno potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koledarska pakiranja po 28, 84 (3 x 28) ali 280 (10 x 28) tablet v PVC-aluminijevih pretisnih oмотih v potiskani škatli.

En pretisni oмот vsebuje 14 opečnato rdečih filmsko obloženih tablet in 14 rumenih filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. Zdravil, ki se jih ne uporablja več, se ne sme odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi ali vrniti v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan IRE Healthcare Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle, Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02566/004-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 4. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 8. 2022