

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.  
Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „379” po jednej stronie.  
Tabletki zawierające 1 mg 17 $\beta$ -estradiolu: białe.  
Tabletki zawierające 1 mg 17 $\beta$ -estradiolu i 10 mg dydrogesteronu: szare.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenia dotyczące leczenia kobiet po 65 roku życia są ograniczone.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

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

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

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

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

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

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

Femoston mite może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

#### Dzieci i młodzież

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

### Wywiad i badanie przedmiotowe/monitorowanie

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

### Stany wymagające szczególnego nadzoru

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

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

### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

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

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

### Rozrost i rak *endometrium*

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

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

### **Rak piersi**

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

- Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach (patrz punkt 4.8).

HTZ estrogenowa

- Badanie WHI nie wykazało wzrostu ryzyka raka piersi u kobiet z usuniętą macicą stosujących HTZ w postaci monoterapii estrogenami. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

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

### **Nowotwór jajnika**

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

### **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

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

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

### **Choroba wieńcowa**

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

Terapia skojarzona estrogenowo-progestagenowa

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

Terapia samymi estrogenami

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

### **Niedokrwienny udar mózgu**

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

### **Inne stany kliniczne**

- Z uwagi na retencję płynów powodowaną przez estrogeny, pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek wymagają szczególnego nadzoru.
- Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertriglicerydemią, u których prowadzona jest hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego nadzoru. Istnieją pojedyncze doniesienia wystąpienia zapalenia trzustki u tych pacjentek w następstwie znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów pod wpływem leczenia.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

- Estrogeny powodują zwiększenie aktywności globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia ogólnej aktywności hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem (PBI), T4 (metodą kolumnową albo radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem zwiększonej aktywności TBG jest zmniejszenie wychwytu T3 przez żywe. Aktywność wolnej T4 i wolnej T3 nie ulega zmianie. Zwiększać może się aktywność innych białek wiążących obecnych we krwi, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co będzie prowadziło do zwiększenia stężenia we krwi odpowiednio: kortykosteroidów i hormonów płciowych. Aktywność hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie nie ulega zmianie. Zwiększone mogą być aktywności innych białek osocza (substratu dla angiotensyny/reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody o zwiększonym ryzyku prawdopodobnie otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą skojarzoną lub HTZ samymi estrogenami w wieku powyżej 65 lat.
- Produkt zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być podawany pacjentkom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

#### **Zwiększenie aktywności AIAT**

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AIAT ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również wśród pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AIAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AIAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji z innymi lekami.

##### **Skuteczność stosowania estrogenów i progestagenów może ulec zmniejszeniu:**

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

#### Estrogeny mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych:

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

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

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

#### Wpływ HTZ z estrogenami na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, gdy są podawane jednocześnie z lamotryginą znacznie zmniejszają jej stężenie w osoczu, ze względu na indukcję glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę napadów. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji pomiędzy hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, oczekuje się, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do osłabienia kontroli napadów u kobiet przyjmujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażeń HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

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

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

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

#### **Karmienie piersią**

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### 4.8 Działania niepożądane

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

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

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		drożdżyca pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			zwiększenie wymiarów mięśniaka gładkokomórkowego	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne		depresja, nerwowość	zmiana libido	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena, zawroty głowy		
Zaburzenia serca				zawał serca
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha	nudności, wymioty, wzdęcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby, niekiedy z żółtaczką, osłabieniem lub złym samopoczuciem i bólami brzucha, choroby pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		skórne reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, świąd)		obrzęk naczynioruchowy, plamica naczyniowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle pleców			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bóle/tkliwość uciskowa piersi	zaburzenia miesiączkowania (w tym plamienia postmenopauzalne, miesiączki acykliczne z przedłużonym krwawieniem, obfite miesiączki krwotoczne, zbyt rzadkie lub brak miesiączki, nieregularne miesiączki, bolesne miesiączkowanie), bóle w obrębie	powiększenie piersi, zespół napięcia przedmiesiączkowego	



		miednicy, upławy		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		stany zmęczenia (osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie), obrzęk obwodowy		
<b>Badania diagnostyczne</b>		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

\*patrz niżej w celu uzyskania dalszych informacji

#### Ryzyko raka piersi

- Odnotowano nawet 2-krotny wzrost ryzyka zdiagnozowania raka piersi u kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez okres dłuższy niż 5 lat.
- Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.
- Poziom ryzyka jest uzależniony od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

#### **Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych**

#### **Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

#### **Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
<b>HTZ estrogenowa</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Skojarzenie estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

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

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

<sup>a</sup> Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi

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

**Ryzyko wystąpienia raka endometrium****Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą**

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

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

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

**Nowotwór jajnika**

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4.). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

**Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

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

**Badanie WHI - Dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach leczenia**

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

<sup>a</sup> Badanie u kobiet bez macicy

### **Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej**

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

### **Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu**

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

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

### **WHI - badania połączone - Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu<sup>b</sup> po 5 latach stosowania**

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

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

#### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:

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

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niedokrwistość hemolityczna.

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

Toczeń rumieniowaty układowy.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipertriglicydemia.

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Możliwa demencja, płasawica, nasilenie epilepsji.

#### Zaburzenia oka:

Maceracja rogówki, nietolerancja soczewek kontaktowych.

#### Zaburzenia naczyńniowe:

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Zapalenie trzustki (u kobiet z wcześniej występującą hipertriglicydemią).

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

<sup>b</sup> Udarów nie różnicowano na niedokrwiennie i krwotoczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:  
Kurcze kończyn dolnych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:  
Nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:  
Zmiany włóknisto-torbielowate w piersiach, nadżerki szyjki macicy.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:  
Nasilenie porfirii.

Badania diagnostyczne:  
Zwiększenie całkowitego stężenia hormonów tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych  
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Kod ATC: G03FB08

#### Estradiol

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

Uzupełnia niedobory produkcji estradiolu u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy wypadowe. Estrogeny zapobiegają utracie masy kości po menopauzie lub usunięciu jajników.

#### Dydrogesteron

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

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

### Informacje wynikające z badań klinicznych

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

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Estradiol

- Wchłanianie

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

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

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

Estradiol 1 mg				
Parametry	E2	E1	Parametry	E1S
C <sub>max</sub> (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	9,3 (3,9)
C <sub>min</sub> (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	2,099 (1,340)
C <sub>av</sub> (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C <sub>av</sub> (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC <sub>0-24</sub> (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

- Dystrybucja

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

- Metabolizm

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

- Eliminacja

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

Estrogeny są wydzielane do mleka matek karmiących.

- Zależność dawki i czasu

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

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

## Dydrogesteron

- Wchłanianie

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

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

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

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

- Dystrybucja

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

- Metabolizm

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko metabolizowany do DHD. Stężenie głównego aktywnego metabolitu 20  $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) osiąga szczyt w 1,5 godziny po przyjęciu dawki. Stężenie DHD w osoczu jest znacznie wyższe w porównaniu do stężenia leku macierzystego. Pole pod krzywą (AUC) dla DHD jest 40 razy większe niż dla dydrogesteronu, a stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) jest 25 razy większe. Średnie okresy półtrwania dydrogesteronu i DHD wahają się odpowiednio

w zakresach: od 5 do 7 godzin oraz od 14 do 17 godzin. Wspólną cechą wszystkich opisywanych metabolitów jest zachowanie konfiguracji 4,6 dien-3-jeden leku macierzystego oraz brak 17  $\alpha$ -hydroksylacji. To tłumaczy brak aktywności estrogenowej i androgenowej dydrogesteronu.

- **Wydalenie**

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

- **Zależność dawki i czasu**

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Tabletki białe: laktoza jednowodna, hypromeloza, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian  
otoczka: tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza, Makrogol 400.

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House  
Spencer Dock, Park Lane  
Dublin 1, D01 YE64  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10696

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

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**