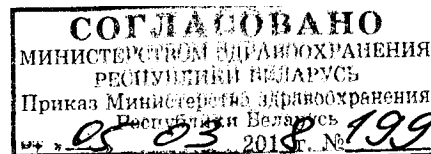


НД РБ

4623 - 2018

ИНСТРУКЦИЯ



**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФЕМОСТОН® 1/10 (FEMOSTON® 1/10)**

Торговое название: ФЕМОСТОН® 1/10

Международное непатентованное название: эстрадиол и дидрогестерон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета содержит:

активное вещество: 17-β-эстрадиол 1 мг (в виде гемигидрата);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 119,1 мг; гипромеллоза – 2,8 мг; крахмал кукурузный – 15,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг; магния стеарат – 0,7 мг; пленочная оболочка: Опадрай Y-1-7000 белый – 4,0 мг (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, серого цвета содержит:

активные вещества: 17-β-эстрадиол 1 мг (в виде гемигидрата) и дидрогестерона 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110,2 мг; гипромеллоза – 2,8 мг; крахмал кукурузный – 13,9 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг; магния стеарат – 0,7 мг; пленочная оболочка: Опадрай II 85F27664 серый – 4,0 мг (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171); макрогол 3350; тальк; железа оксид черный (E172)).

Описание

Таблетки 1 мг эстрадиола: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «379» на одной стороне таблетки.

Таблетки 1 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, с гравировкой «379» на одной стороне таблетки.

Код АТХ: G03FB08

Фармакотерапевтическая группа: прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эстрадиол

Активный ингредиент, 17-β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он компенсирует сниженный уровень эстрогенов у женщин в период менопаузы, облегчая, таким образом, симптомы менопаузы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, возникающую в период менопаузы или после овариэктомии.

Дидрогестерон

Активность дидрогестерона для приема внутрь сравнима с активностью парентерально вводимого прогестерона.

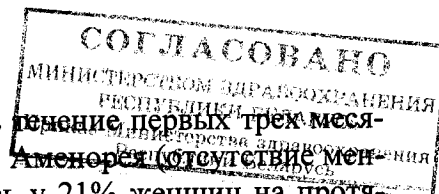
Так как эстрогены способствуют росту эндометрия, прием эстрогенов в виде монотерапии повышает риск гиперплазии эндометрия и рака. Добавление прогестагенов значительно снижает индуцированный эстрогеном риск гиперплазии эндометрия у женщин, не подвергавшихся гистерэктомии.

Данные клинических исследований

Уменьшение выраженности симптомов дефицита эстрогенов и улучшение профиля менструальноподобных кровотечений.

Облегчение климактерических симптомов наступает в первые недели лечения.

Регулярные менструальноподобные кровотечения продолжительностью 5 дней после прекращения приема препарата Фемостон® 1/10 отмечались у 76% женщин. Кровотечения после прекращения приема препарата обычно начинались в день приема последней таблетки прогестагеновой фазы (в среднем на 28-й день цикла). Прорывные кровотечения и



(или) мажущие выделения регистрировались у 23% женщин в течение первых трех месяцев терапии и у 15% женщин во время 10–12 месяцев терапии. Аменорея (отсутствие менструаций или мажущих кровянистых выделений) наблюдалась у 21% женщин на протяжении первого года лечения.

Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогена в менопаузе связан с увеличением ремоделирования кости и снижением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани дозозависимое. Защитное действие продолжается так долго, сколько длится лечение. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) потеря костной ткани происходит с той же скоростью, как и у женщин, не принимавших эстрогены.

Исследование WHI (Women Health's Initiative) и мета-анализы исследований показывают, что текущее применение ЗГТ, одними эстрогенами или в сочетании с прогестагеном, преимущественно здоровыми женщинам, снижает риск переломов бедра, позвоночника и других переломов, обусловленных остеопорозом. ЗГТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани и/или установленным остеопорозом, однако данные, подтверждающие это предположение, ограничены.

Во время лечения Фемостоном 1/10 минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника увеличилась на $5,2\% \pm 3,8\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), процент женщин, у которых минеральная плотность костной ткани осталась прежней или увеличилась, составил 93,0%.

Фемостон® 1/10 влияет на МПКТ бедренной кости. После 2 лет лечения МПКТ шейки бедренной кости увеличилась на $2,7 \pm 4,2\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), на $3,5 \pm 5,0\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) в области вертела и на $2,7 \pm 6,7\%$ в области треугольника Варда. Процент женщин, у которых МПКТ в трех зонах бедренной кости после терапии препаратом Фемостон® 1/10 осталась неизменной или возросла, составил 67%-78%.

Фармакокинетика

Эстрадиол

- Всасывание

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц: микронизированный эстрадиол легко всасывается из ЖКТ.

Ниже приводится таблица со средними значениями фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для каждой дозы микронизированного эстрадиола. Данные представлены как среднее значение (SD).

эстрадиол 1 мг

Параметры	E2	E1		E1S
C _{max} (пг/мл)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (нг/мл)	9,3 (3,9)
C _{min} (пг/мл)	18,6 (9,4)	114 (50)	C _{min} (нг/мл)	2,099 (1,340)
C _{av} (пг/мл)	30,1 (11,0)	194 (72)	C _{av} (пг/мл)	4,695 (2,350)
AUC ₀₋₂₄ (пг*ч/мл)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	112,7 (55,1)

- Распределение

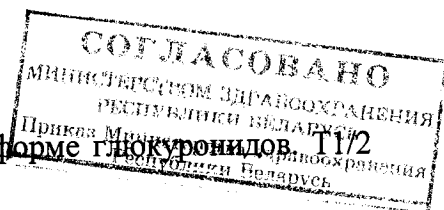
Эстрогены могут быть обнаружены как в связанном, так и несвязанном состоянии.

Около 98 - 99% от дозы эстрадиола связывается с белками плазмы, из которых около 30-52% с альбумином и около 46-69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

- Метаболизм

После приема препарата внутрь эстрадиол быстро метаболизируется. Основные неконъюгированный и конъюгированный метаболиты - эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут проявлять эстрогенную активность как сами, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат подвергается внутрипеченочному метаболизму.

- Выведение



Эстрон и эстрадиол выводятся с мочой, преимущественно в форме глюкуронидов, составляет 10-16 ч.

Эстрогены выделяются с молоком кормящих матерей.

- Доза и зависимость от времени

При ежедневном приеме Фемостона 1/10 равновесная концентрация эстрадиола достигается после 5 дней приема, чаще всего к 8-11 дням.

Дидрогестерон

- Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения T_{max} - от 0,5 до 2,5 ч. Абсолютная биодоступность дидрогестерона (после приема внутрь 20 мг по сравнению с внутривенным введением с 7,8 мг) составляет 28%.

В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерона (ДГД). Данные представлены как среднее значение (SD).

дидрогестерон 10 мг

Параметры	Д	ДГД
C_{max} (нг/мл)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C_{min} (нг/мл)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C_{av} (нг/мл)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC_{inf} (нг*ч/мл)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

- Распределение

При в/в введении объем распределения в равновесном состоянии составляет около 1400 л. Дидрогестерон и ДГД связываются с протеинами плазмы крови более чем на 90%.

- Метаболизм

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20- α -дигидродидрогестерона достигает пика примерно через 1,5 ч после приема дозы. Уровень основного активного метаболита 20 α -дигидродидрогестерона значительно выше по сравнению с исходным веществом, соотношения значений AUC и C_{max} ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25 соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона 5 – 7 часов, для ДГД 14 – 17 часов. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17 α -гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

- Выведение

После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс плазмы - 6,4 л/мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 ч. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

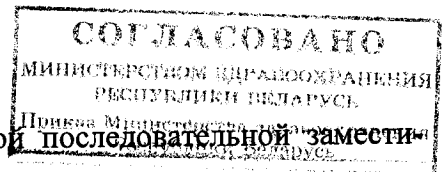
- Доза и зависимость от времени

Фармакокинетика линейна как при однократном, так и повторном применении от 2,5 до 10 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

Показания к медицинскому применению:

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) симптомов дефицита эстрогенов у женщин в перименопаузе (не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации) или в постменопаузе;
- профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

**Способ применения и дозировка**

Фемостон® 1/10 лекарственный препарат для непрерывной и последовательной заместительной гормональной терапии для приема внутрь.

Для каждого 28-дневного цикла в течение первых 14 дней принимается по одной таблетке 1 мг эстрадиола один раз в день и в течение следующих 14 дней по одной таблетке 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Лечение начинают с приема одной белой таблетки ежедневно в первые 14 дней, в течение следующих 14 дней по одной таблетке серого цвета, как указано на календарной упаковке 28-дневного цикла.

Фемостон® 1/10 следует принимать последовательно и без перерыва между упаковками.

Для начала и продолжения лечения при постменопаузальных симптомах необходимо назначать минимальные эффективные дозы на протяжении минимального периода времени (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Обычно лечение следует начинать с препарата Фемостон® 1/10.

В зависимости от эффективности лечения в дальнейшем доза может быть скорректирована.

При переходе с другого препарата для непрерывного последовательного или циклического режима, пациентки должны закончить прием текущего 28-дневного цикла и затем начать прием Фемостона 1/10.

При переходе с препарата для непрерывного режима, пациентки могут начать прием Фемостона 1/10 в любой день.

В случае пропуска очередного приема таблетки следует как можно быстрее принять пропущенную дозу. Однако если прошло более 12 ч от установленного времени приема, то следует отказаться от приема таблетки в этот день, а принять ее на следующий день. Пропуск приема препарата может увеличить вероятность появления прорывного кровотечения и мажущих кровянистых выделений.

Фемостон® 1/10 может приниматься независимо от приема пищи.

Педиатрическая популяция

Не имеется обоснованных показаний для применения препарата Фемостон® 1/10 у детей и подростков.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, получавших эстрадиол / дидрогестерон, в ходе клинических испытаний являются головная боль, боль в животе, боли в молочных железах / болезненность молочных желез и боль в спине.

Следующие побочные реакции, с указанной ниже частотой, наблюдались в ходе клинических испытаний (n = 4929):

Класс системы органов	Очень частые (≥ 1 , но < 10)	Частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)
Инфекционные и паразитарные заболевания		кандидоз влагалища		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			увеличение размеров лейомиомы	
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм НАДРАБОТКАМИ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства надработками
 Республики Беларусь от 11.09.2018 г. № 10000

Класс системы органов	Очень частые (≥ 1 , но < 10)	Частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)
Нарушения психики		депрессии, нервозность	изменение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень, головокружение		
Нарушения со стороны сердца				инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов			венозная тромбоземболия*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе	тошнота, рвота, метеоризм		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			нарушение функции печени, иногда в сочетании с желтухой, астенией или слабостью и болью в животе, нарушения функции желчного пузыря	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		аллергические кожные реакции, в т.ч. крапивница, сыпь и зуд		ангионевротический отек, сосудистая пурпура
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	боль в спине (пояснице)			

СОГЛАСОВАНО
 Министерством здравоохранения
 Республики Беларусь
 Протокол № ... от ... 2018 г.

Класс системы органов	Очень частые (≥ 1 , но < 10)	Частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	боли в молочных железах / болезненность молочных желез	нарушения менструального цикла (включая постменопаузальные мажущие кровянистые выделения, метроррагию, меноррагию, олиго/амеорею, нерегулярные менструации, дисменорею), боль в области таза, изменение цервикальной секреции	увеличение размера молочных желез, предменструальный синдром	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		астенические состояния (слабость, утомляемость, недомогание), периферические отеки		
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		увеличение массы тела	снижение массы тела	

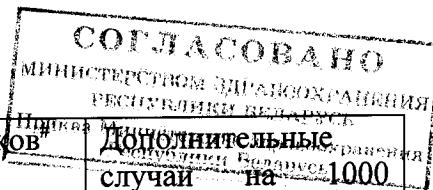
* Для получения дополнительной информации, см. ниже

Рак молочной железы

- У женщин, получавших комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном на протяжении 5 и более лет, отмечалось двукратное увеличение риска развитие рака молочной железы.
- Любое увеличение риска у женщин, получавших ЗГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном.
- Уровень риска зависит от продолжительности терапии (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Представлены результаты наибольшего рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования WHI и наибольшего эпидемиологического исследования MWS:

Исследование MWS – Расчетный дополнительный риск рака молочной железы после пяти лет терапии



Возраст, годы	Дополнительные случаи на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ за период более 5 лет ^a	Отношение рисков [#]	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получавших ЗГТ более 5 лет (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогенами			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
ЗГТ комбинацией эстрогенов и прогестагенов			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

[#] Общее отношение рисков. Отношение рисков не постоянное и увеличивается с увеличением продолжительности ЗГТ. Примечание: так как фоновая заболеваемость раком молочной железы различна в разных странах ЕС, число дополнительных случаев рака молочной железы также будет пропорционально отличаться.

^a На основании исходной заболеваемости в развитых странах

Исследование WHI, США – Дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет терапии

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получавших ЗГТ более 5 лет (95% ДИ)
Только конъюгированные лошадиные эстрогены			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4(-6-0) ^b
Конъюгированные лошадиные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат (эстроген и прогестаген) [#]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4(0-9)

^b Исследование WHI с участием женщин без матки, в котором не было показано увеличения риска рака молочной железы.

[#] Когда в анализ включали только женщин, которые не получали ЗГТ до начала исследования, на протяжении первых 5 лет повышенного риска не наблюдалось: через 5 лет риск был выше, чем у женщин, не получавших ЗГТ.

Риск развития рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с маткой

Риск развития рака эндометрия составляет приблизительно 5 случаев на 1000 женщин с маткой, не получающих ЗГТ.

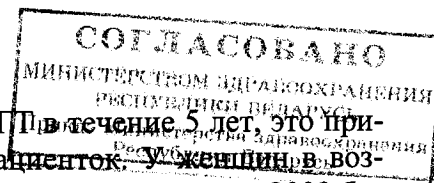
У женщин с маткой не рекомендуется назначать ЗГТ только эстрогенами в связи с повышением риска развития рака эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена, увеличение риска в эпидемиологических исследованиях варьировало от 5 до 55 дополнительных случаев на каждую 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Назначение дополнительно прогестагена, как минимум 12 дней в течение цикла может предотвратить повышение данного риска. В исследовании MWS применение комбинированной (непрерывной или циклической) ЗГТ на протяжении 5 лет не приводило к повышению риска развития рака эндометрия (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Рак яичников

Применение ЗГТ только эстрогеном или комбинированной ЗГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалось незначительным повышением риска развития рака яичников. Данные мета-анализа 52 эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время ЗГТ по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали ЗГТ (отношение риска 1.43, 95% CI 1.31-



1.56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших ЗГТ в течение 5 лет, это привело к приблизительно 1 дополнительному случаю у 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у двух женщин из 2000 будет диагностирован рак яичников в течение 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии

ЗГТ связана с увеличением в 1,3-3 раза относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие такого явления более вероятно в течение первого года использования ЗГТ (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Представлены результаты исследований WHI:

Исследование WHI– Дополнительный риск ВТЭ после 5 лет терапии

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительных случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ
Только эстрогены, принимаемые перорально ^c			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1(-3-10)
Комбинация эстрогенов и прогестагенов, принимаемых перорально			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5(1-13)

^c Исследование с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца немного выше у женщин, получающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном в возрасте старше 60 лет (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Риск ишемического инсульта

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогенами связаны с повышением относительного риска ишемического инсульта до 1,5 раз. Риск геморрагического инсульта при получении ЗГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или времени наступления менопаузы. Однако, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Совокупные данные исследования WHI– Дополнительный риск ишемического инсульта^d за 5 лет заместительной гормональной терапии:

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ более 5 лет
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3(1-5)

^d Разницы между ишемическим и геморрагическим инсультом не было.

Другие побочные реакции, ассоциируемые с лечением эстрогенами/прогестагенами (включая эстрадиол / дидрогестерон):

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: эстрогензависимые опухоли как доброкачественные так злокачественные, например, рак эндометрия, рак яичников. Увеличение размеров менингиомы.

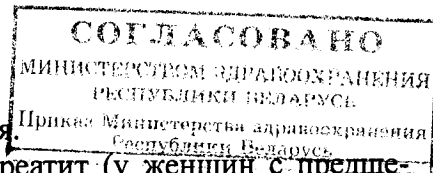
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: возможная деменция, хorea, обострение эпилепсии.

Нарушения со стороны органа зрения: увеличение кривизны роговицы, непереносимость контактных линз.



Нарушения со стороны сосудов: артериальная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (у женщин с предшествующей гипертриглицеридемией).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема, узловатая эритема, хлоазма или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: судороги в икроножных мышцах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: кистозно-фиброзная мастопатия, эрозия шейки матки.

Врожденные, семейные и генетические нарушения: ухудшение состояния при порфирии.

Влияния на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение общего уровня гормонов щитовидной железы.

Противопоказания:

- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе;
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия);
- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые злокачественные новообразования (например, менингиома);
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- Нелеченая гиперплазия эндометрия;
- Тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, эмболия сосудов легких);
- Диагностированные тромбофилические расстройства (например, недостаток протеина С, протеина S или антитромбина, см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»);
- Артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия или инфаркт миокарда);
- Острые заболевания печени или заболевания печени в анамнезе, при которых показатели функции печени не нормализовались;
- Порфирия;
- Известная гиперчувствительность к действующим веществам или другим компонентам препарата.

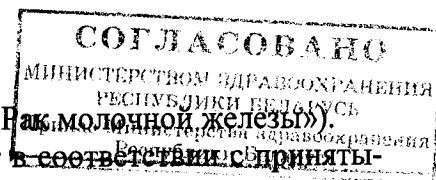
Меры предосторожности при медицинском применении:

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) назначают в тех случаях, когда симптомы, связанные с постменопаузой, негативно влияют на качество жизни женщины. Во всех случаях необходимо проводить тщательную оценку рисков и преимуществ, как минимум, ежегодно, ЗГТ продолжают, пока ожидаемые преимущества значительно превышают возможные риски.

Имеющиеся сведения о рисках, связанных с ЗГТ в лечение преждевременной менопаузы, ограничены. При этом из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, отношение польза/риск у этих женщин может быть в пользу ЗГТ, по сравнению с женщинами старшего возраста.

Медицинское обследование / наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез. Медицинский осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза) проводят с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения рекомендуется периодически проводить обследование (частоту и характер исследований определяют индивидуально). Необходимо рекомендовать женщинам сообщать о наблюдаемых ими изменениях в



молочных железах врачу или медицинской сестре (см. раздел «**Рак молочной железы**»). Специальные исследования, включая маммографию, проводят в соответствии с принятыми нормами скрининга, скорректированными в соответствии с индивидуальными клиническими показаниями.

Состояния, требующие медицинского наблюдения

При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и / или их ухудшении во время беременности или предыдущей гормональной терапии, пациенткам следует находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Необходимо иметь в виду, что эти заболевания могут рецидивировать или их течение ухудшаться во время лечения препаратом Фемостон® 1/10, в частности:

- лейомиома матки (фиброаденома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбоза (см. ниже «*Венозная тромбоземболия*»);
- наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, наличие родственников 1-ой степени родства, страдающих раком молочной железы;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с поражением сосудов или без их поражения;
- холелитиаз;
- мигрень или сильные головные боли;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже «*Гиперплазия эндометрия*»);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- менингиома.

Причины для немедленного прекращения терапии

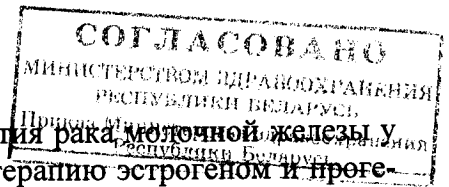
Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях:

- появление желтухи или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- новый приступ мигреноподобной головной боли;
- беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

- У женщин с интактной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при применении одних эстрогенов в течение продолжительного времени. Риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами выше от 2 до 12 раз по сравнению с женщинами, не получающими гормональное лечение, и зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения монотерапии эстрогеном для ЗГТ риск может оставаться повышенным, по меньшей мере, 10 лет.
- Назначение дополнительно прогестагена циклами в течение, как минимум 12 дней, для 28-дневного цикла или непрерывная терапия эстрогеном в комбинации с прогестагеном у женщин, не подвергавшимся гистерэктомии, может предотвратить дополнительный риск, связанный с монотерапией эстрогеном для ЗГТ.
- В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища. Если прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует выяснить их причину, для чего, возможно, понадобится проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия.

Рак молочной железы



В целом, данные свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную заместительную терапию эстрогеном и прогестагеном, и, возможно, только эстрогенами. Риск зависит от продолжительности приема ЗГТ.

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

- Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI, и эпидемиологических исследований показали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном, что становится очевидным приблизительно через 3 года после начала лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Монотерапия эстрогенами

- В исследовании WHI не отмечалось повышения риска развития рака молочной железы у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших ЗГТ только эстрогеном. Результаты наблюдательных исследований, в своем большинстве, показали небольшое повышение риска рака молочной железы, который намного ниже, чем у женщин принимающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном (см. раздел «Побочное действие»).

Дополнительный риск становится очевидным в течение нескольких лет ЗГТ, но после прекращения терапии возвращается к исходному уровню в течение нескольких (максимум пяти) лет.

ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия, повышает плотность ткани молочной железы, что может неблагоприятно повлиять на выявление рака молочной железы посредством радиологических методов (маммографии).

Рак яичников

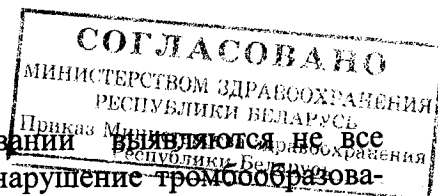
Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате обширного метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, применяющих монотерапию эстрогеном или эстрогеном в комбинации с прогестагеном в качестве ЗГТ, который проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения применения. Некоторые другие исследования, включая WHI, свидетельствуют, что использование комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же, или несколько меньшим риском.

Венозная тромбоземболия

- ЗГТ ассоциируется с повышением в 1,3-3 раза риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или тромбоземболии легочной артерии. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в последующие (см. раздел «Побочное действие»).
- Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток (см. раздел «Противопоказания»).
- Общеизвестными факторами риска развития ВТЭ являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка, рак. В настоящее время не существует единого мнения о роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Как и у всех пациентов в послеоперационном периоде, следует обращать особое внимание на проведение мероприятий для профилактики ВТЭ после хирургического вмешательства. В случае, если после плановой операции ожидается продолжительный период иммобилизации, рекомендуется отменить ЗГТ за 4-6 недель до проведения оперативного вмешательства. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

- Женщинам, у которых в анамнезе нет ВТЭ, но при наличии венозной тромбоземболии у родственников первой степени родства в молодом возрасте, может быть предложено



скрининговое обследование (при скрининговом обследовании нарушения системы свертывания крови). Если выявлено нарушение тромбоза, которое объясняет случаи тромбоза у членов семьи или в случае «тяжелого» нарушения (например, недостаточность антитромбина, протеина S, протеина C или комбинированный дефект) ЗГТ противопоказана.

- У женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, следует всесторонне оценить возможные риски гормональной терапии.
- В случае, если ВТЭ развилась после начала терапии, препарат следует отменить. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных клинических исследованиях не получено доказательств в пользу того, что ЗГТ (только эстрогенами или в комбинации с прогестагенами) защищает от развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

Относительный риск ИБС в период лечения комбинированными препаратами для ЗГТ незначительно увеличивается. Так как исходный абсолютный риск развития ИБС существенным образом зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низка в группе здоровых женщин в возрасте близком к началу менопаузы, и повышается с возрастом.

Монотерапия эстрогенами

На основании данных рандомизированных контролируемых исследований не было обнаружено повышения риска развития ИБС у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших заместительную терапию только эстрогеном.

Ишемический инсульт

Риск ишемического инсульта при комбинированной терапии эстрогеном и прогестагеном или монотерапией эстрогенами повышается до 1,5 раз. Относительный риск не изменяется с возрастом или временем наступления менопаузы. Однако, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Побочное действие»).

Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости и, следовательно, пациенты с нарушениями функции сердца и почек должны находиться под тщательным наблюдением.
- Женщины с гипертриглицеридемией в анамнезе должны в дальнейшем тщательно наблюдаться на фоне проведения ЗГТ (эстрогенами или эстроген-прогестагенами), поскольку в очень редких случаях сообщалось о значительном повышении концентрации триглицеридов в плазме крови у таких женщин, что приводило к развитию панкреатита.
- Эстрогены повышают концентрацию тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы, определяемого по содержанию протеин-связанного йода, концентрации тироксина (Т4) (определяемого методом колоночной хроматографии или при радиоиммунологическом исследовании) или трийодтиронина (определяемого при радиоиммунологическом исследовании). Уровень поглощения трийодтиронина (Т3) снижается, что указывает на повышение концентрации тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). Концентрации свободного тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) остаются неизменными. Могут повышаться концентрации других связывающих белков сыворотки крови, в т.ч. кортикоид-связывающего глобулина (КСГ), глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Может повышаться концентрация и

4623 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

других белков плазмы (субстрат ангиотензиногена/ренина, альфа₁-антитрипсин, церулоплазмин).

- ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются ограниченные данные о возможном повышении риска развития деменции у женщин, которые начали прием непрерывной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами, в возрасте старше 65 лет.
- Больные с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать лекарственное средство Фемостон® 1/10.
- Препарат Фемостон® 1/10 не является контрацептивом.

Передозировка

Эстрадиол и дидрогестерон – вещества с низкой токсичностью. В случае передозировки могут возникнуть такие симптомы как тошнота, рвота, болезненность молочных желез, головокружение, боль в животе, вялость / утомляемость, кровотечение отмены. Маловероятно, что при передозировке потребуется какое-либо специфическое симптоматическое лечение.

Вышеупомянутая информация также применима при передозировке у детей.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

Эффективность эстрогенов и прогестагенов может нарушаться

- Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может возрастать при сопутствующем использовании веществ, известных в качестве индукторов изоферментов лекарственного метаболизма, в частности изоферментов цитохрома P450, таких как противоэпилептические средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и противомикробные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).
- Несмотря на то, что ритонавир и нелфинавир известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A5, A7, при сопутствующем использовании со стероидными гормонами они проявляют стимулирующие свойства на метаболизм эстрогенов и прогестагенов.
- Растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*), также могут стимулировать метаболизм эстрогенов и прогестагенов.
- Клинически, повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности действия и изменениям характера маточного кровотечения.

Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств

- Эстрогены сами по себе способны ингибировать изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарств, посредством конкурентного подавления.
- Это особенно важно в отношении препаратов с узкими терапевтическими показаниями, такими как: такролимус и циклоспорин А (CYP3A4, CYP3A3), фентанил (CYP3A4), теофиллин (CYP1A2).
- Клинически это может выражаться в повышении уровня этих веществ в плазме крови до токсического. Таким образом, может потребоваться тщательное наблюдение за пациентками на протяжении длительного периода времени и при необходимости, - снижение дозы такролимуса, фентанила, теофиллина и циклоспорина А.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

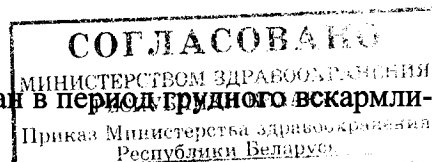
Прием лекарственного препарата Фемостон® 1/10 не показан при беременности.

При возникновении беременности на фоне лечения препаратом Фемостон® 1/10, терапия должна быть немедленно прекращена.

Результаты большинства проведенных к настоящему моменту эпидемиологических исследований, относящихся к случайному воздействию на плод сочетанных композиций эстрогенов и прогестагенов, свидетельствуют об отсутствии тератогенного и фетотоксического действия.

Нет адекватных данных применения эстрадиола/дидрогестерона беременными женщинами.

4623 - 2018



Прием лекарственного препарата Фемостон® 1/10 не показан в период грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Фемостон® 1/10 не оказывает или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами.

Срок годности

3 года.

Лекарственный препарат не должен применяться по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

По 28 таблеток (14 таблеток белого цвета, содержащих 1 мг эстрадиола и 14 таблеток серого цвета, содержащих 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) помещают в блистер из ПВХ/Ал фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ -1381 СП Веесп, Нидерланды.

Производитель

Эбботт Биолоджикалз Б.В.

Веервег 12,

8121 АА Ольст, Нидерланды

Претензии по качеству лекарственного препарата направлять по адресу:

Представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел.: +375 17 202 23 61, факс: +375 17 256 79 20, e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).