

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет контроля качества  
и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «01» октября 2019 г  
№N023928

**Инструкция  
по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Фемостон® 1/5**

**Торговое название**

Фемостон® 1/5

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* эстрадиола гемигидрат 1.03 мг (эквивалентно эстрадиолу 1.00 мг), дидрогестерон 5 мг,

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, гипромеллоза (НРМС 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат

*состав оболочки:* Оранжевый 1 (гипромеллоза (НРМС 2910) , макрогол 400, титана диоксид E171, железа оксид желтый E172, железа оксид красный E172)

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой оранжево-розового цвета, с гравировкой «379» на одной стороне таблетки

**Фармакотерапевтическая группа**

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены и эстрогены в комбинации. Прогестагены и эстрогены (фиксированное сочетание). Дидрогестерон и эстрогены

Код АТХ G03FA14

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

### *Эстрадиол*

**Абсорбция.** Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ниже приводится таблица со средними значениями фармакокинетических параметров стабильного состояния эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для дозы эстрадиола 1 мг:

#### *Эстрадиол 1 мг*

	E2	E1	E1S
C <sub>max</sub>	71 (36) (pg/ml)	310 (99) (pg/ml)	9.3 (3.9) (ng/ml)
C <sub>min</sub>	18.6 (9.4) (pg/ml)	114 (50) (pg/ml)	2.099 (1.340) (ng/ml)
C <sub>av</sub>	30.1 (11.0) (pg/ml)	194 (72) (pg/ml)	4.695 (2.350) (ng/ml)
AUC <sub>0-24</sub>	725 (270) (pg*h/ml)	4767 (1857) (pg*h/ml)	112.7 (55.1) (ng*h/ml)

**Распределение.** Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Приблизительно 98-99% дозы эстрадиола связываются с белками плазмы, из которых приблизительно 30-52 % с альбумином и приблизительно 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 может подвергаться внутрипеченочному метаболизму.

**Элиминация.** Эстрон и эстрадиол выводятся с мочой, преимущественно в форме глюкуронидов. Период полувыведения составляет 10-16 часов. Эстрогены выделяются с молоком кормящих матерей.

**Дозовая и временная зависимости.** При ежедневном приеме таблеток Фемостона 1/5 внутрь, стабильная концентрация эстрадиола достигается после 5 дней приема, чаще всего к 8-11 дням.

#### *Дидрогестерон*

**Абсорбция.** После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) от 0.5 до 2.5 часов. Абсолютная биодоступность дидрогестерона при дозе 20 мг внутрь (при сравнении с 7.8 мг внутривенно) составляет 28%.

В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров стабильного состояния дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерона (ДГД) для дидрогестерона в дозе 5 мг.

#### *Дидрогестерон 5 мг*

	Д	ДГД
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0.90 (0.59)	24.68 (10.89)
AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	1.55 (1.08)	98.37 (43.21)
AUC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	-	121.36 (63.63)

Распределение. При стабильной концентрации дидрогестерона при внутривенном введении объем распределения 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- $\alpha$ -дигидродидрогестерона (ДГД) достигает пика примерно через 1.5 часа после приема дозы. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем дидрогестерона. Отношения AUC (площади под кривой) и  $C_{max}$  (максимальной концентрации) ДГД и дидрогестерона составляют примерно 40 и 25, соответственно. Период полувыведения дидрогестерона и ДГД составляет в среднем 5–7 часов и 14–17 часов, соответственно. Общей особенностью всех метаболитов является то, что конфигурация родительского соединения 4,6-диен-3-она остается неизменной и отсутствие 17-альфа-гидроксилирования. Это объясняет отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Элиминация. 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 часа. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

Дозовая и временная зависимость. Фармакокинетика носит линейный характер, как при однократном, так и многократном дозировании в интервале от 2.5 до 10 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика Д и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

### **Фармакодинамика**

#### *Эстрадиол*

Активный ингредиент Фемостона 1/5, 17- $\beta$  эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он замещает утраченную продукцию эстрогенов у женщин в менопаузе и облегчает менопаузальные симптомы. Эстрогены предупреждают потерю костной ткани вследствие менопаузы или овариэктомии.

#### *Дидрогестерон*

Активность дидрогестерона при приеме внутрь сравнима с активностью парентерально вводимого прогестерона. Так как эстрогены способствуют росту эндометрия, прием эстрогенов без добавления прогестагенов повышает риск гиперплазии эндометрия и рака. Добавление прогестагенов значительно снижает эстроген-обусловленный риск гиперплазии эндометрия у женщин с неудаленной маткой.

*Эффективность Фемостона 1/5 в лечении симптомов эстроген-дефицита и дисфункциональных маточных кровотечений (по данным клинических исследований):*

Аменорея наблюдалась у 88% женщин на протяжении периода наблюдения 10-12 месяцев. Нерегулярные кровотечения и/или мажущие выделения наблюдались у 15% женщин в первые 3 месяца лечения и у 12% на

протяжении 10-12 месяцев лечения. Облегчение климактерических симптомов наступает в первые недели лечения.

#### *Предупреждение остеопороза:*

Дефицит эстрогенов в менопаузе способствует потере костной ткани и снижению костной массы в организме женщины. Влияние эстрогенов на массу костной ткани дозозависимое. Защитное действие продолжается так долго, сколько длится лечение. После прекращения ЗГТ потеря костной ткани происходит с той же скоростью, как и у женщин, не принимавших эстрогены. Согласно современным данным, препараты заместительной гормональной терапии, содержащие эстрогены в комбинации с прогестероном или без него, у здоровых женщин снижают риск переломов бедра, позвонков и других подверженных остеопорозу костей. ЗГТ имеет значение в предупреждении переломов у женщин с низкой плотностью костной ткани и/или установленным остеопорозом, но эти данные ограничены.

Фемостон<sup>®</sup> 1/5 предупреждает потерю костной массы в период постменопаузы.

После 1 года лечения МПК (минеральная плотность кости) в области поясничного позвонка повысилась на  $4,0 \pm 3,4\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). У 90% исследуемых МПК повысилась или осталась на прежнем уровне. Фемостон<sup>®</sup> 1/5 был эффективен и в отношении МПК в бедренной кости. После 1 года лечения повышение МПК в среднем составило  $1,5 \pm 4,5\%$  в области шейки бедра и  $3,7 \pm 6,0\%$  в области вертела и  $2,1 \pm 7,2\%$  в области треугольника Варда. Доля женщин, у которых показатели МПК в 3 областях бедренной кости были на прежнем уровне или повысились после приема Фемостона 1/5, составила 71%, 66% и 81%, соответственно.

#### **Показания к применению**

- заместительная гормональная терапия симптомов дефицита эстрогенов у женщин в период постменопаузы (не менее чем через 12 месяцев после последней менструации)
- предупреждение остеопороза у женщин в период постменопаузы с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к лекарственным средствам, предназначенным для лечения остеопороза.

#### **Способ применения и дозы**

Фемостон<sup>®</sup> 1/5 представляет собой комбинацию эстрогена и прогестагена для непрерывного приема. Фемостон<sup>®</sup> 1/5 принимают внутрь по 1 таблетке в день на протяжении 28-дневного цикла (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Перерыва между циклами не делают.

Для лечения симптомов менопаузы, как в начале, так и для продолжения лечения, используют минимальные дозы гормонов и как можно непродолжительный период времени. Непрерывный комбинированный

режим лечения начинают с Фемостона 1/5 в зависимости от времени наступления менопаузы и тяжести симптомов.

При переходе с другого эстроген-прогестагенного препарата для циклического (или последовательного) режима, следует закончить прием текущего 28-дневного цикла и затем начать прием Фемостона 1/5, не делая перерыва между циклами. При переходе с комбинированного эстроген-прогестагенного препарата для непрерывного режима, пациентки могут начать прием Фемостона 1/5 в любой день.

Если женщина забыла вовремя принять таблетку, то ее следует принять в течение 12 часов от момента надлежащего приема. Если обнаружено, что с момента должного приема прошло более 12 часов, то «забытую» таблетку принимать не следует, и следующую таблетку следует принять в обычное время. Пропуск приема таблетки может повысить вероятность прорывных кровотечений

*Пожилые.* Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

*Дети и подростки.* Не существует показаний для приема Фемостона 1/5 у детей и подростков.

### **Побочные действия**

Побочные действия, о которых чаще всего сообщается в клинических исследованиях – головная боль, боль в животе, боль/напряженность в молочных железах, боль в пояснице.

Следующие побочные действия наблюдались при клинических исследованиях с частотой, представленной ниже

*Очень часто ( $\geq 1/100$ )*

- головная боль
- боль в животе
- боль в пояснице
- боль/напряженность в молочных железах

*Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):*

- вагинальный кандидоз
- депрессия, нервозность
- мигрень, головокружение
- тошнота, рвота, метеоризм
- кожные аллергические реакции (в том числе, сыпь, крапивница, зуд)
- менструальные расстройства (мажущие выделения, маточное кровотечение, меноррагия, аменорея, нерегулярные менструации, дисменорея), боль в малом тазу, цервикальная секреция
- астенические состояния (астения, утомляемость, дискомфорт), периферические отеки
- повышение массы тела

*Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ):*

- увеличение размеров миомы матки

- реакции гиперчувствительности
- изменения либидо
- венозная тромбоземболия, артериальная гипертензия, заболевания периферических сосудов, варикозное расширение вен
- нарушение функции печени, иногда сопровождающееся желтухой, астенией или дискомфортом и болью в животе, нарушения функций желчного пузыря
- увеличение размера молочных желез, предменструальный синдром
- снижение массы тела
- циститоподобный синдром
- диспепсия

*Редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ):*

инфаркт миокарда

- ангионевротический отек, сосудистая пурпура, узловатая эритема \*, хлоазма или мелазма, которые могут сохраняться после прекращения лечения
- гемолитическая анемия \*
- менингиома \*
- увеличение кривизны роговицы \*, непереносимость контактных линз \*инсульт\*
- судороги нижних конечностей\*

\* - нежелательные эффекты из спонтанных сообщений, которые не наблюдались в клинических исследованиях, добавлены в частоту редко.

### Риск рака молочной железы (РМЖ)

У женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестаген-содержащие препараты на протяжении 5 лет и более риск РМЖ до 2 раз выше.

Любое увеличение риска у женщин, получавших ЗГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную ЗГТ эстрогеном-прогестагеном.

Величина риска зависит от продолжительности лечения.

Результаты крупнейшего рандомизированного (WHI – Women Health’s Initiative) и эпидемиологического (MWS – Million Women Study) исследований приведены ниже:

***MWS (Исследование миллиона женщин) – ожидаемый риск РМЖ после 5 лет лечения.***

Возраст	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, никогда не принимавших ЗГТ в течение 5 лет <sup>1</sup>	Отношение рисков и 95% ДИ#	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
<b>Эстроген-содержащие препараты</b>			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)

Эстроген + прогестаген			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
<p># - совокупное отношение рисков. Эта величина не постоянная, повышается по мере увеличения продолжительности лечения.</p> <p>Примечание: так как заболеваемость РМЖ различается в странах Европы, количество дополнительных случаев РМЖ также меняется пропорционально.</p> <p>1 – из расчета заболеваемости в развитых странах.</p> <p><b>US WHI study (Исследование Инициатива Здоровья Женщин) - дополнительный риск РМЖ после 5 лет использования ЗГТ</b></p>			
Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Эстроген-содержащие препараты (конъюгированные лошадиные эстрогены)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0) <sup>2</sup>
Эстроген + прогестаген (конъюгированные лошадиные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат)*			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0 - 9)
<p>* Когда анализ был ограничен женщинами, которые никогда не принимали ЗГТ до включения в исследование, не было обнаружено повышения риска в первые 5 лет лечения: после 5 лет риск был выше, чем у никогда не принимавших ЗГТ.</p> <p>2 – группа женщин в исследовании WHI с удаленной маткой, у которых не обнаружено повышение риска РМЖ.</p>			

### Рак эндометрия (РЭ)

#### Женщины в постменопаузе с не удаленной маткой

Риск РЭ составляет примерно 5 случаев на 1000 женщин с маткой, не использующих ЗГТ. Женщинам с маткой не рекомендуются препараты ЗГТ, содержащие только эстрогены, так как это повышает риск РЭ. В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы, повышение риска РЭ по результатам эпидемиологических исследований варьирует от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на каждые 1000 женщин в возрасте 50-65 лет.

Добавление прогестагенов к монотерапии эстрогенами минимум в течение 12 дней цикла значительно сокращает этот повышенный риск. В исследовании MWS (Million Women Study) применение комбинированных (циклических или непрерывных) режимов ЗГТ на протяжении 5 лет не повышало риска рака эндометрия относительный риск – 1 (0.8 – 1.2)).

#### Рак яичника

Применение ЗГТ только эстрогеном или комбинированная ЗГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалась незначительным повышением риска диагностированного рака яичников. Данные метаанализа 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% ДИ 1.31-1.56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших ЗГТ в течение 5 лет, это привело приблизительно к одному

дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у двух женщин из 2000 диагностируется рак яичников в течение 5 лет.

#### Риск венозной тромбоэмболии

При ЗГТ относительный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбозов глубоких вен нижних конечностей или легочной артерии повышается в 1.3-3.0 раза. Такое осложнение более вероятно в первый год ЗГТ, чем в последующие годы. Результаты исследования WHI представлены ниже:

#### **WHI study (Исследование Инициатива Здоровья Женщин) - дополнительный риск ВТЭ после 5 лет использования ЗГТ**

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ
<b>Эстроген-содержащие препараты ,принимаемые перорально<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3–10)
<b>Эстроген + прогестаген, принимаемые перорально</b>			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

<sup>3</sup> Исследования с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе

Риск ишемической болезни сердца незначительно повышен в группе пользователей комбинированной ЗГТ в возрасте старше 60 лет.

Риск ишемического инсульта (ИИ). Прием моноэстрогеновых и комбинированных препаратов ЗГТ связывают с повышением относительного риска развития ишемического инсульта до 1.5 раз. Риск геморрагического инсульта не повышается во время ЗГТ.

Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности ЗГТ, но так как исходный риск сильно зависит от возраста, то в итоге риск инсульта у женщин на ЗГТ увеличивается с возрастом.

#### **WHI study (Исследование Инициатива Здоровья Женщин) - дополнительный риск ИИ<sup>4</sup> после 5 лет использования ЗГТ**

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1–5)

<sup>4</sup> ишемический и геморрагический инсульт не разделены

Другие нежелательные реакции, о которых известно в связи с приемом комбинированных эстроген-прогестагеновых препаратов (включая эстрадиол/дидрогестерон):

- эстроген-зависимые доброкачественные и злокачественные новообразования, такие как рак эндометрия, рак яичника
- увеличение размера прогестаген-зависимой опухоли (например, менингиомы)



- гемолитическая анемия
- системная красная волчанка
- гипертриглицеридемия
- возможная деменция, хорея, обострение эпилепсии
- усиление кератоконуса, непереносимость контактных линз
- артериальная тромбоэмболия
- панкреатит (у женщин с гипертриглицеридемией)
- мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура, хлоазма или мелазма, которые могут оставаться после отмены препарата
- спазмы в икроножных мышцах
- недержание мочи
- фиброзно-кистозные изменения ткани молочной железы, эрозия шейки матки
- отягощение порфирии
- повышение уровня гормонов щитовидной железы

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных компонентов препарата
- диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочной железы
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия)
- диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (в том числе, менингиома)
- кровотечения неясной этиологии из половых путей
- неконтролируемая гиперплазия эндометрия
- венозная тромбоэмболия в настоящем или в анамнезе (тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочных сосудов)
- диагностированные тромбофилические расстройства (дефицит протеина С, протеина S или антитромбина)
- артериальная тромбоэмболия активная в настоящее время или в недавнем прошлом (например, стенокардия, инфаркт миокарда)
- имеющиеся острые или хронические активные заболевания печени (или в анамнезе) до нормализации печеночных тестов
- порфирия
- установленная или предполагаемая беременность и период грудного вскармливания
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий не проводились.

Эффективность эстрогенов и прогестагенов может снижаться:

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может быть повышен при одновременном применении препаратов, индуцирующих микросомальные

CCDS SOLID1000323709 v8.0

ферменты печени системы цитохрома P450, например, 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. К ним относятся противосудорожные (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробные (рифампицин, рибавирин, невирапин, эфавиренз). Ритонавир и нелфинавир, хоть и известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A5, A7, при одновременном применении со стероидными гормонами могут усиливать их метаболизм.

Лекарственные препараты растительного происхождения, содержащие траву зверобой (*Hypericum perforatum*), повышают метаболизм эстрогенов и прогестагенов путем подавления CYP450 3A4.

Повышение метаболизма эстрогенов и прогестагенов клинически может проявляться в снижении эффективности препарата и изменении характера менструальноподобной реакции.

Эстрогены могут нарушать метаболизм других лекарственных средств:

Эстрогены способны ингибировать энзимы системы CYP450 посредством конкурентного подавления. Это особенно важно в отношении препаратов с узкими терапевтическими показаниями, такими как:

- такролимус и циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3)
- фентанил (CYP450 3A4)
- теофиллин (CYP450 1A2).

Клинически это может выражаться в повышении уровня этих веществ в плазме до токсического. Таким образом, может потребоваться тщательное наблюдение за пациентками на протяжении длительного периода времени и снижение дозы такролимуса, фентанила, теофиллина и циклоспорина А.

### **Особые указания**

ЗГТ назначают в тех случаях, когда симптомы менопаузы значительно влияют на качество жизни женщины. Всем пациенткам необходима тщательная оценка рисков и преимуществ, по крайней мере, один раз в год. Прием Фемостона 1/5 продолжают, пока ожидаемые преимущества значительно превышают возможные риски.

Относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, подтверждения ограничены. Однако благодаря низкому абсолютному риску у молодых женщин соотношение преимуществ и рисков для них может быть более благоприятным, чем для более старшего возраста.

Медицинское обследование и 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 препаратом Фемостон® 1/5 рекомендуется динамическое наблюдение, частоту и характер исследований определяют индивидуально. Пациентки должны знать, что обо всех изменениях в молочных железах они должны незамедлительно сообщать их лечащему врачу. Специальные исследования, включая

маммографию, проводят в соответствии с принятыми нормами скрининга с учетом клинических показаний.

#### Состояния, требующие наблюдения

Во время лечения Фемостоном 1/5 пациентки должны находиться под тщательным наблюдением врача, если у них имеют место или были в прошлом состояния, перечисленные ниже:

- миома матки или эндометриоз
- факторы риска развития тромбоэмболических состояний
- факторы риска эстроген-зависимых опухолей (например, рак молочной железы у родственников 1 степени)
- артериальная гипертензия
- заболевания печени (гепатоцеллюлярная аденома)
- сахарный диабет с ангиопатией или без нее
- желчнокаменная болезнь
- мигрень или (тяжелая) головная боль
- системная красная волчанка
- гиперплазия эндометрия в анамнезе
- эпилепсия
- бронхиальная астма
- атеросклероз
- менингиома.

Это применимо к тем пациенткам, у которых выраженность этих состояний усилилась во время беременности или предшествующего гормонального лечения. Необходимо принимать во внимание, что при лечении Фемостоном 1/5 эти состояния могут возобновляться или становиться более выраженными.

#### Причины немедленного прекращения терапии.

Прием Фемостона 1/5 следует прекратить при выявлении противопоказаний и в следующих ситуациях:

- желтуха или нарушение функции печени
- значительное повышение артериального давления
- появление мигреноподобной головной боли
- беременность

#### Гиперплазия и рак эндометрия.

Риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме эстрогенов у женщин с неудаленной маткой. Повышение риска рака эндометрия среди пользователей моноэстрогеновых препаратов ЗГТ отмечается от 2 до 12 раз по сравнению с непользователями, в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена. После прекращения приема эстрогена риск остается повышенным в течение 10 лет.

Добавление к терапии прогестагена циклами не менее 12 дней из 28 дней цикла или постоянно в комбинации эстроген-прогестаген у женщин с неудаленной маткой может предотвращать повышение риска, связанное с получением ЗГТ только эстрогенами.

Кровотечения прорыва и мажущие кровотечения иногда наблюдаются в первые несколько месяцев лечения. При кровотечениях прорыва или мажущих кровотечениях во время приема Фемостона 1/5 или после прекращения лечения необходимо провести обследование для выявления причины. Оно может включать биопсию эндометрия для исключения злокачественного процесса.

#### Рак молочной железы.

Согласно современным данным результатов клинических и фармако-эпидемиологических исследований, у женщин, принимающих комбинированные препараты для ЗГТ и, возможно, моноэстрогеновые препараты, повышен риск РМЖ, и эта величина зависит от продолжительности терапии.

#### *Комбинированные препараты, содержащие эстроген+прогестаген*

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование WHI и фармако-эпидемиологические исследования показали повышение риска РМЖ у женщин, принимающих комбинированные препараты для ЗГТ, который проявляется через 3 года после начала лечения.

#### *Монотерапия эстроген-содержащими препаратами*

Исследование WHI не выявило повышения риска РМЖ у женщин с удаленной маткой, использовавших препараты с содержанием только эстрогена, изолированные исследования сообщают о незначительном повышении риска РМЖ, который намного ниже, чем у принимающих комбинированные препараты женщин.

Превышение риска РМЖ наблюдается в первые несколько лет лечения, но возвращается к исходному уровню в течение нескольких лет после прекращения (максимум 5 лет) лечения. При приеме комбинированных препаратов ЗГТ повышается плотность маммографического изображения, что может иметь негативное влияние на рентгенологическую диагностику РМЖ.

#### Рак яичника

Заболеваемость раком яичника намного реже, чем РМЖ. 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 (см. раздел «Побочные действия»).

#### Венозная тромбоэмболия.

ЗГТ ассоциируется с повышением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен нижних конечностей и

легочной тромбоэмболии, в 1,3-3 раза. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в последующие.

Пациентки с анамнезом ВТЭ или диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток.

К факторам риска по ВТЭ относят: прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительную иммобилизацию, ожирение тяжелой степени (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), беременность и послеродовой период, системную красную волчанку и рак. В настоящее время не существует единого мнения об отношении варикозного расширения вен к факторам риска ВТЭ.

Необходимо предпринять меры по предотвращению ВТЭ у пациенток в послеоперационном периоде. В случаях, когда предполагается длительная иммобилизация после операции следует приостановить прием Фемостона 1/5, по возможности, за 4-6 недель. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

Женщины, у которых нет ВТЭ в анамнезе, но у родственников первой степени родства есть анамнез ВТЭ в молодом возрасте, должны быть обследованы на предмет тромбофилии. При этом надо учитывать и предупредить женщину, что при скрининге выявляются не все виды патологии свертывания крови.

ЗГТ противопоказана, если у членов семьи выявлен тромбофилический дефект (например, дефицит антитромбина, протеина S или протеина C или комбинация дефектов).

Пациентки данной группы риска, принимающие антикоагулянтную терапию, требуют тщательной оценки соотношения рисков и преимуществ назначения ЗГТ.

Если ВТЭ развилась на фоне приема Фемостона 1/5, следует приостановить лечение. 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.

#### *Комбинированные препараты, содержащие эстроген+прогестаген*

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

#### *Монотерапия эстроген-содержащими препаратами*

По данным рандомизированных исследований, риск ИБС у женщин с удаленной маткой, получающих эстрогены в монотерапии, не повышается.

#### Ишемический инсульт.

Риск ишемического инсульта у здоровых женщин при ЗГТ комбинированными препаратами или только эстрогеном повышается в 1,5 раза. Относительный риск не зависит от возраста или стажа менопаузы. Однако известно, что риск ишемического инсульта зависит от возраста, поэтому риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом.

#### Другие состояния

Эстрогены способствуют задержке жидкости, поэтому пациентки с сердечной или почечной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении.

Женщины с гипертриглицеридемией нуждаются в тщательном наблюдении во время заместительной терапии эстрогенами или комбинированной ЗГТ, так как существуют редкие сообщения о существенном повышении триглицеридов плазмы крови, которое привело к развитию панкреатита.

Эстрогены повышают уровень тиреоид-связывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общего уровня циркулирующего тиреоидного гормона, который измеряется по уровню связанного с белком йода, Т4 и Т3. Уровень поглощения трийодтиронина (Т3) снижается, что указывает на повышение концентрации ТСГ. Уровни свободных Т4 или Т3 не изменяются. Могут повышаться уровни других связывающих протеинов, например, кортикоид-связывающего глобулина, глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровня циркулирующих кортикостероидных и половых гормонов, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Также могут повышаться уровни других протеинов плазмы (субстрата ангиотензин/ренин,  $\alpha$ -1-антитрипсина, церулоплазмина).

ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Существует риск возможной деменции у женщин, которые начали ЗГТ в возрасте старше 65 лет.

Больные с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Фемостон® 1/5.

Фемостон® 1/5 не является противозачаточным средством.

#### *Беременность и лактация*

Применение Фемостон® 1/5 не показано во время беременности. Если беременность наступила на фоне приема Фемостон® 1/5, лечение следует немедленно прекратить. Результаты большинства эпидемиологических исследований, относящихся к случайному воздействию на плод сочетанных композиций эстрогенов и прогестагенов, свидетельствуют об отсутствии тератогенного и фетотоксического воздействия. Имеющиеся данные о приеме Фемостона 1/5 беременными ограничены. Фемостон® 1/5 нельзя применять в период грудного вскармливания.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Фемостон® 1/5 не оказывает или оказывает незначительное влияние при управлении автотранспортом и движущимися механизмами.

### **Передозировка**

Эстрадиол и дидрогестерон обладают низкой степенью токсичности.

*Симптомы:* возможно усиление побочных эффектов препарата, таких как тошнота, рвота, болезненность молочных желез, сонливость, головокружение, боль в животе, вялость/утомляемость и кровотечение отмены.

*Лечение:* симптоматическое. Маловероятно, что потребуется специфическое лечение. Специфического антидота нет. Данная информация применима и по отношению к детям.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

Не использовать по окончании срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

Эбботт Байолоджикалз Б.В., Ольст, Нидерланды

Веервег 12, 8121 АА

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Веесп, Нидерланды

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 Республика Казахстан, г. Алматы,

CCDS SOLID1000323709 v8.0

ул. Ходжанова 92, офис 90  
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,  
e-mail: [pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com)