

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «01» октября 2019 г
№N023925

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Фемостон® 2/10

Торговое название

Фемостон® 2/10

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой кирпично-красного цвета, содержит

активное вещество – эстрадиола гемигидрат, микронизированный
2.06 мг (эквивалентно эстрадиолу 2.00 мг),

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

состав оболочки пленочная оболочка mix Pink I: гипромеллоза (НРМС 2910), тальк, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа(III) оксид красный (E 172), железа(III) оксид черный (E 172), железа(III) оксид желтый (E 172).

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой желтого цвета, содержит *активные вещества*: эстрадиола гемигидрат, микронизированный 2.06 мг (эквивалентно эстрадиолу 2.00 мг),

дидрогестерон микронизированный 10 мг,

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

состав оболочки пленочная оболочка mix Yellow II: гипромеллоза (НРМС 2910), тальк, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа(III) оксид желтый (E172).

Описание

Таблетки, содержащие эстрадиол 2 мг

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой кирпично-красного цвета и с маркировкой «379» на одной стороне.

Таблетки, содержащие эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета и с маркировкой «379» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены и эстрогены в комбинации. Прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема. Дидрогестерон и эстрогены.
Код АТХ G03FB08

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 микронизированного эстрадиола 2 мг:

Эстрадиол 2 мг

	E2	E1	E1S
C _{max}	103.7 (48.2) (pg/ml)	622.2 (263.6) (pg/ml)	25.9 (16.4) (ng/ml)
C _{min}	48 (30) (pg/ml)	270 (138) (pg/ml)	5.7 (5.9) (ng/ml)
C _{av}	68 (31) (pg/ml)	429 (191) (pg/ml)	13.1 (9.4) (ng/ml)
AUC ₀₋₂₄	1619 (733) (pg.h/ml)	10209 (4561) (pg.h/ml)	307.3 (224.1) (ng.h/ml)

Распределение

Эстроген обнаруживается 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 самостоятельно, так и после превращения в эстрадиол. Эстрогена 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 2/10 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_{max}) 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 10 мг.

Дидрогестерон 10 мг

	Д	ДГД
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)

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 Д быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20- α -дигидродидрогестерона (ДГД) достигает пика примерно через 1.5 часа после приема дозы. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем Д. Отношения АУС (площади под кривой) и C_{max} (максимальной концентрации) ДГД и Д составляют примерно 40 и 25, соответственно. Период полувыведения Д 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 Д.

Элиминация

После приема внутрь Д в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс плазмы 6.4 л/мин. Полное выведение Д 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 изменяется в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

Фармакодинамика

Эстрадиол

Активный ингредиент Фемостона 2/10, 17-β эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он замещает утраченную продукцию эстрогенов у женщин в менопаузе и облегчает симптомы дефицита эстрогенов. 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 2/10 в лечении симптомов дефицита эстрогенов и дисфункциональных при маточных кровотечениях:

Кровотечения отмены обычно начинались в среднем на 28-й день цикла. Кровотечения прорыва и мажущие выделения иногда наблюдались в первые несколько месяцев лечения, реже – на протяжении 10-12 месяцев терапии. В ряде случаев возможно возникновение аменореи (отсутствие кровотечений или мажущих выделений) на протяжении первого года терапии.

Профилактика остеопороза.

Дефицит эстрогена в менопаузе связан с ускоренным ремоделированием кости и уменьшением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани зависит от дозы. Защита действует в течение всего курса терапии. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) объем костной массы уменьшается со скоростью, аналогичной скорости уменьшения костной массы у женщин, не проходящих лечение. ЗГТ может предотвратить переломы у женщин с низкой костной плотностью и/или установленным остеопорозом, однако данные об этом ограничены.

Показания к применению

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не менее 6 месяцев после последней менструации).

- профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению лекарственных препаратов, одобренных для профилактики остеопороза

Способ применения и дозы

Эстроген дозирован для непрерывного приема. Прогестаген добавляется в течение последних 14 дней каждого 28-дневного цикла для последовательного применения. Лечение начинается с приема одной кирпично-розовой таблетки ежедневно в течение первых 14 дней цикла, а затем продолжается приемом одной желтой таблетки ежедневно в течение следующих 14 дней, согласно указаниям на упаковке, рассчитанной на прием препарата в течение 28 календарных дней. Фемостон® 2/10 следует принимать непрерывно, не делая перерывов между упаковками.

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

Фемостон® 2/10 можно принимать независимо от приема пищи.

Пожилые. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Дети и подростки. Не существует показаний для приема Фемостона 2/10 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 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), боли 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 тромбоэмболия, 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.

Рак эндометрия (РЭ)

Женщины в постменопаузе с неудаленной маткой

Женщинам с маткой не рекомендуются препараты ЗГТ, содержащие только эстрогены, так как это повышает риск РЭ.

Добавление прогестагенов к монотерапии эстрогенами, минимум в течение 12 дней цикла, значительно сокращает этот повышенный риск.

Рак яичника

Применение ЗГТ только эстрогеном или комбинированная ЗГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалась незначительным повышением риска диагностированного рака яичников.

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. 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.

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 ферменты печени системы цитохрома P450, например, 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. К ним относятся противосудорожные (фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробные (рифампицин, рибавирин, невирапин, эфавиренез) 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 ферменты 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 2/10 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® 2/10 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 2/10 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

- отосклероз
- 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 2/10 эти состояния могут возобновляться или становиться более выраженными.

Причины немедленного прекращения терапии.

Прием Фемостона 2/10 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 2/10 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 фармакоэпидемиологических 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 фармакоэпидемиологические 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. Обнаружен 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. Использование комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же, или несколько меньшим риском.

Венозная тромбоземболия.

ЗГТ ассоциируется с повышением относительного риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен нижних конечностей и легочной тромбоземболии, 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/м²), 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 2/10, 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 2/10, 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).

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

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, α -1-антитрипсина, церулоплазмينا).

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® 2/10.

Фемостон® 2/10 не является противозачаточным средством.

Беременность и лактация

Если беременность наступила на фоне приема Фемостон® 2/10, лечение следует немедленно прекратить. Имеющиеся данные о приеме Фемостона 2/10 беременными ограничены.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Фемостон® 2/10 не оказывает влияние на управление автотранспортом и движущимися механизмами.

Передозировка

Симптомы: Эстрадиол и дидрогестерон обладают низкой степенью токсичности. 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 (14 таблеток кирпично-красного цвета, содержащих 2 мг эстрадиола и 14 таблеток желтого цвета, содержащих 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) 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 применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Эбботт Байолоджикалз Б.В.,
Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланды

Держатель регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,
С.Д. ван Хоутенлаан 36 НЛ-1381 СП Веесп Нидерланды

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан»
050060 Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Ходжанова 92, офис 90
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 ж. «01» қазан
№N023925 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Фемостон® 2/10

Саудалық атауы
Фемостон® 2/10

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

Кірпіш түстес қызыл үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында
белсенді заттар – 2.06 мг микрондалған эстрадиол гемигидраты
(2.00 мг эстрадиолға баламалы),

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гипромеллоза (НРМС 2910), жүгері
крахмалы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
mix Pink I үлбірлі қабығының құрамы: гипромеллоза (НРМС 2910), тальк,
титанның қостотығы (E171), макрогол 400, темірдің (III) қызыл тотығы (E172),
темірдің (III) қара тотығы (E172), темірдің (III) сары тотығы (E172).

Сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында
қосымша заттар: 2.06 мг микрондалған эстрадиол гемигидраты
(2.00 мг эстрадиолға баламалы),

10 мг микрондалған дидрогестерон,

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гипромеллоза (НРМС 2910), жүгері
крахмалы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
mix Yellow II үлбірлі қабығының құрамы: гипромеллоза (НРМС 2910), тальк,
титанның қостотығы (E171), макрогол 400, темірдің (III) сары тотығы (E172).

Сипаттамасы

Құрамында 2 мг эстрадиол бар таблеткалар

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, кірпіш түстес қызыл үлбірлі қабықпен қапталған және бір жағында «379» таңбасы бар таблеткалар.

Құрамында 2 мг эстрадиол мен 10 мг дидрогестерон бар таблеткалар

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған және бір жағында «379» таңбасы бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Несеп-жыныс жүйесі және жыныс гормондары. Жыныс гормондары және жыныс жүйесінің модуляторлары. Прогестагендер және эстрогендер біріктірілімі. Прогестагендер және эстрогендер, бірізді қабылдауға арналған біріктірілімдер. Дидрогестерон және эстрогендер.

АТХ коды G03FB08

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Эстрадиол

Сіңірілуі

Эстрадиолдың сіңірілуі бөлшектерінің өлшемдеріне тәуелді, микрондалған эстрадиол асқазан-ішек жолынан жылдам сіңіріледі. Төменде микрондалған эстрадиолдың 2 мг дозасы үшін эстрадиолдың тұрақты күйінің (E2), эстрон (E1) мен эстрон сульфатының (E1S) фармакокинетикалық параметрлерінің орташа мәндерімен берілген кесте келтіріліп отыр:

2 мг эстрадиол

	E2	E1	E1S
C _{max}	103.7 (48.2) (pg/ml)	622.2 (263.6) (pg/ml)	25.9 (16.4) (ng/ml)
C _{min}	48 (30) (pg/ml)	270 (138) (pg/ml)	5.7 (5.9) (ng/ml)
C _{av}	68 (31) (pg/ml)	429 (191) (pg/ml)	13.1 (9.4) (ng/ml)
AUC ₀₋₂₄	1619 (733) (pg.h/ml)	10209 (4561) (pg.h/ml)	307.3 (224.1) (ng.h/ml)

Таралуы

Эстроген байланысқан күйінде де, бос күйінде де анықталады. Эстрадиол дозасының шамамен 98-99%-ы плазма ақуыздарымен байланысады, олардың 30-52 %-ға жуығы альбуминмен және 46-69 %-ға жуығы жыныстық гормондарды байланыстыратын глобулинмен (ЖГБГ) байланысады.

Метаболизмi

Препаратты ішке қабылдағаннан кейін эстрадиол жылдам метаболизденеді. Негізгі конъюгацияланбаған және конъюгацияланған метаболиттері - эстрон мен эстрон сульфаты. Бұл метаболиттері өздігінен де, эстрадиолға айналғаннан кейін де эстрогендік белсенділік таныта алады. Эстрон сульфаты бауырішілік метаболизмге ұшырауы мүмкін.

Элиминациясы

Эстрон мен эстрадиол несеппен, көбінесе глюкуронидтер түрінде шығарылады. Жартылай шығарылу кезеңі 10-16 сағатты құрайды. Эстрогендер бала емізетін аналардың сүтімен бөлініп шығады.

Дозаға және уақытқа тәуелділігі. Фемостон® 2/10 таблеткаларын күн сайын ішке қабылдағанда, эстрадиол тұрақты концентрациясына 5 күн қабылдаудан кейін, көбінесе 8-11 күндерге қарай жетеді.

Дидрогестерон

Сіңірілуі

Ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан жылдам сіңіріледі. Ең жоғарғы концентрациясына жету уақыты (T_{max}) 0.5-тен 2.5 сағатқа дейін. Дидрогестеронның ішке қабылданған 20 мг дозасындағы абсолюттік биожетімділігі (вена ішіне енгізілген 7.8 мг-мен салыстырғанда) 28% құрайды.

Кестеде 10 мг дозадағы дидрогестерон үшін дидрогестерон (Д) мен дигидродидрогестеронның (ДГД) тұрақты күйінің фармакокинетикалық параметрлерінің орташа мәндері келтірілген.

10 мг дидрогестерон

	Д	ДГД
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)

Таралуы

Дидрогестеронның тұрақты концентрациясы жағдайында вена ішіне енгізендегі таралу көлемі 1400 л жуық. Дидрогестерон мен ДГД қан плазмасы протеиндерімен 90%-дан астам байланысады.

Метаболизмі

Ішке қабылдағаннан кейін Д ДГД-ге жылдам метаболизденеді. Негізгі метаболиті 20- α -дигидродидрогестеронның (ДГД) концентрациясы ең жоғарғы деңгейіне дозасын қабылдағаннан кейін шамамен 1.5 сағаттан соң жетеді. ДГД қан плазмасындағы концентрациясы Д қарағанда едәуір жоғары. ДГД мен Д АUC (қисық астындағы ауданы) және C_{max} (ең жоғарғы концентрациясы) арақатынастары шамамен, сәйкесінше 40 және 25 құрайды. Д мен ДГД жартылай шығарылу кезеңі орташа алғанда, сәйкесінше 5–7 сағатты және 14–17 сағатты құрайды. Барлық метаболиттерінің ортақ ерекшелігі, туыстық қосылысы 4,6-диен-3-он конфигурациясы өзгеріссіз қалатындығында және 17-альфа-гидроксилденудің жоқтығы болып табылады. Бұл Д эстрогендік және андрогендік әсерлерінің жоқтығымен түсіндіріледі.

Элиминациясы

Ішке қабылдағаннан кейін Д дозасының орташа алғанда 63%-ы несеппен шығарылады. Плазмадан жалпы клиренсі 6.4 л/минут. Д толық шығарылуы 72 сағаттан соң орын алады. ДГД несеппен көбінесе глюкурон қышқылының конъюгаты түрінде шығарылады.

Дозаға және уақытқа тәуелділігі. Фармакокинетикасы 2.5-тен 10 мг дейінгі аралықта бір рет дозаланғанда да, бірнеше рет дозаланғанда да дозасына тәуелді сипатқа ие. Бір реттік және бірнеше реттік дозаларының кинетикасын салыстыру, Д мен ДГД фармакокинетикасы дозасын қайталап қабылдаудың нәтижесінде өзгермейтіндігін көрсетеді. Тұрақты концентрациясына 3 күн емдеуден соң жетеді.

Фармакодинамикасы

Эстрадиол

Фемостон® 2/10 белсенді ингредиенті 17-β эстрадиол, химиялық және биологиялық тұрғыдан адамдағы эндогендік эстрадиолға ұқсас. Ол әйелдерде менопауза кезінде жоғалтылған эстроген өнімдерінің орнын басады және эстрогендер тапшылығы симптомдарын жеңілдетеді. Эстрогендер менопауза немесе овариэктомия салдарынан сүйек тінінің жоғалтылуының алдын алады.

Дидрогестерон

Дидрогестеронның ішке қабылданғандағы белсенділігі парентеральді енгізілген прогестеронның белсенділігімен салыстырымды. Эстрогендер эндометрийдің өсуіне ықпал ететіндіктен, прогестагендерді қоспай эстрогендерді қабылдау эндометрий гиперплазиясы мен обыры қаупін арттырады. Прогестагендерді қосу жатыры алынып тасталмаған әйелдердегі эстроген түрткі болатын эндометрий гиперплазиясы қаупін едәуір төмендетеді.

Фемостон® 2/10 эстрогендер тапшылығы және жатырдан қан кету кезіндегі дисфункционалдылық симптомдарын емдеудегі тиімділігі:

Тоқтату қан кетулері әдетте, орташа алғанда циклдың 28-ні күні басталады. Лақылдап қан кетулер мен жұғынды бөліністер кейде, емдеудің алғашқы бірнеше айында, сирек жағдайда – 10-12 ай емдеу бойында байқалады. Бірқатар жағдайларда емдеудің алғашқы жылы ішінде аменорея (қан кетулердің немесе жұғынды бөліністердің болмауы) туындауы мүмкін.

Остеопороз профилактикасы.

Менопауза кезіндегі эстроген тапшылығы сүйектің ремодельденуінің жеделдеуімен және сүйек массасының азаюымен байланысты. Эстрогендердің сүйек тінінің минералдық тығыздығына әсері дозасына тәуелді. Қорғанысы барлық емдеу курсы бойына жүреді. Орынбасушы гормоналды емді (ОГЕ) тоқтатқаннан кейін сүйек массасының көлемі ем қабылдамайтын әйелдердегі сүйек массасының азаю жылдамдығына ұқсас жылдамдықпен азаяды. ОГЕ сүйегінің тығыздығы төмен және/немесе остеопороз анықталған әйелдерде сынулардың алдын алуы мүмкін, алайда, бұл туралы мәліметтер шектеулі.

Қолданылуы

- постменопауза кезеңіндегі әйелдердегі (соңғы етекірден кейін кемінде 6 айдан соң) эстрогендер тапшылығы түрткі болған бұзылыстардың орынбасушы гормоналды емінде (ОГЕ).

- остеопороз профилактикасы үшін мақұлданған дәрілік препараттарды көтере алмаушылық немесе қарсы көрсетілімдері болған жағдайда, сынулар қаупі жоғары әйелдердегі постменопаузальдық остеопороз профилактикасы үшін

Қолдану тәсілі және дозалары

Эстроген үздіксіз қабылдауға арналып дозаланған. Прогестаген бірінен соң бірін қолдану үшін әр 28 күндік циклдың соңғы 14 күні ішінде қосылады. Емдеу циклдың алғашқы 14 күні бойына күн сайын кірпіш түстес-қызғылт таблетканың біреуін қабылдаудан басталады, содан соң келесі 14 күн бойы сары таблетканың біреуін, қаптамасындағы препаратты 28 күнтізбелік күндер бойына қабылдауға есептелген нұсқауларға сәйкес күн сайын қабылдаумен жалғастырылады. Фемостон[®] 2/10 үздіксіз, қаптамалары арасында үзіліс жасамай қабылдау керек.

Егер әйел таблетканы уақытында қабылдауды ұмытып кетсе, онда оны қабылдануы тиіс сәттен бастап 12 сағат ішінде қабылдау керек. Егер 12 сағаттан артық уақыт өтіп кетсе, онда «ұмыт қалған» таблетканы қабылдаған жөн, және келесі таблеткасын әдеттегі уақытында қабылдау керек. Таблетканы қабылдауды өткізіп алу лақылдап қан кетулер немесе қан аралас жұғынды бөліністердің ықтималдығын арттыруы мүмкін.

Фемостон[®] 2/10 препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Егде жастағылар. 65 жастан асқан әйелдерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Балалар мен жасөспірімдер. Фемостон[®] 2/10 препаратын балалар мен жасөспірімдерде қабылдау үшін көрсетілімдер жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулерде жиі хабарланған жағымсыз әсерлер – бас ауыруы, іш ауыруы, емшек ауыруы/ауырсындырып кернеуі, белдің ауыруы.

Келесі жағымсыз әсерлер төменде келтірілгендей жиілікпен байқалған

Өте жиі ($\geq 1/100$)

- бас ауыруы
- іш ауыруы
- белдің ауыруы
- емшек ауыруы /кернеп ауырсындыруы

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$ дейін)

- қынаптық кандидоз
- депрессия, күйгелектік
- бас сақинасы, бас айналуы
- жүрек айнуы, құсу, метеоризм
- терінің аллергиялық реакциялары (соның ішінде, бөртпе, есекжем, қышыну)
- етеккір бұзылыстары (жұғынды бөліністер, қынаптан қан кету, меноррагия, аменорея, етеккірдің жүйесіздігі, дисменорея), кіші жамбастың ауыруы, цервикальді секреция
- астениялық жағдайлар (астения, қажу, жайсыздық), шеткері ісінулер
- дене салмағының жоғарылауы

Жуі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$ дейін)

- жатыр миомасы өлшемінің ұлғаюы
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- либидо өзгерістері
- веналық тромбоз, артериялық гипертензия, шеткері қантамырлардың ауруы, веналардың варикозды кеңеюі
- кейде сарғаюмен, астениямен немесе жайсыздықпен және іш ауыруымен қатар жүретін бауыр функциясының бұзылуы, өт қалтасы функциясының бұзылулары
- сүт бездері өлшемінің ұлғаюы, етеккіралды синдром
- дене салмағының азаюы
- циститтәрізді синдром
- диспепсия

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$ дейін)

- миокард инфарктісі
- ангионевроздық ісіну, қантамырлық пурпура, түйіндақты эритема*, емдеуді тоқтатқаннан кейін де сақталып қалуы мүмкін хлоазма немесе мелазма
- гемолиздік анемия*
- менингиома*
- мөлдір қабық қисығының ұлғаюы*, жанаспалы линзаларды көтере алмаушылық*, инсульт*
- аяқтың құрысуы*

* - клиникалық зерттеулерде байқалмаған, өздігінен келіп түскен хабарламалардан алынған жағымсыз әсерлер сирек жиілікке қосылды.

Сүт безі обыры (СБО) қаупі

Құрамында біріктірілген эстроген-прогестаген бар препараттарды 5 жыл және одан көп уақыт бойы қабылдап жүрген әйелдерде, СБО қаупі 2 есеге дейін жоғары. Тек эстрогенмен ОГЕ қабылдаған әйелдерде қауіптің кез келген жоғарылауы, біріктірілген эстроген-прогестагенмен ОГЕ қабылдаған әйелдермен салыстырғанда аз болды. Қауіп деңгейі емдеудің ұзақтығына тәуелді.

Эндо метрий обыры (ЭО)

Постменопауза кезеңіндегі, жатыры алынып тасталмаған әйелдер

Жатыры бар әйелдерге құрамында тек эстрогендер бар ОГЕ препараттары ұсынылмайды, өйткені ол ЭО қаупін арттырады.

Эстрогендермен монотерапияға циклдың кемінде 12 күні бойына прогестагендерді қосу бұл қауіптің жоғарылығын едәуір қысқартады.

Аналық без обыры

Тек эстрогенмен ОГЕ немесе эстрогенмен және прогестагенмен біріктірілген ОГЕ қолдану аналық бездер обыры диагнозының анықталуы қаупінің болар-болмас жоғарылауымен қатар жүрді.

Вена тромбозы қаупі

ОГЕ кезінде вена тромбозының (ВТЭ), яғни, аяқтардың терең веналары немесе өкпе артериясы тромбоздарының салыстырмалы қаупі 1.3-

3.0 есе жоғарылайды. Мұндай асқыну ықтималдығы ОГЕ кейінгі жылдарына карағанда, алғашқы жылында зор.

Жүректің ишемиялық ауруы қаупі біріктірілген ОГЕ пайдаланушылары тобында 60 жастан асқан кезде елеусіз жоғарылайды.

Ишемиялық инсульт (ИИ) қаупі. Моноэстрогендік және біріктірілген ОГЕ препараттарын қабылдау ишемиялық инсульт дамуының салыстырмалы қаупінің 1.5 есеге дейін жоғарылауымен байланыстырылады. Геморрагиялық инсульт қаупі ОГЕ кезінде жоғарыламайды. Салыстырмалы қаупі жас шамасына немесе ОГЕ ұзақтығына тәуелді емес, бірақ бастапқы қаупі жас шамасына айтарлықтай тәуелді болғандықтан, ақыр аяғында ОГЕ қабылдайтын әйелдердегі инсульт қаупі жас ұлғайған сайын арта түседі.

Біріктірілген эстроген-прогестаген препараттарын (эстрадиол/дидрогестеронды қоса) қабылдаумен байланысты белгілі болған басқа жағымсыз реакциялар:

- эндометрий обыры, аналық без обыры сияқты эстрогенге тәуелді қатерсіз және қатерлі жаңа түзілімдер
- прогестагенге тәуелді ісік (мысалы, менингиома) өлшемінің ұлғаюы
- гемолиздік анемия
- жүйелі қызыл жегі
- гипертриглицеридемия
- ықтимал деменция, хорей, эпилепсияның өршуі
- кератоконустың күшеюі, жанаспалы линзаларды көтере алмаушылық
- артериялық тромбоз
- панкреатит (гипертриглицеридемиясы бар әйелдерде)
- мультиформалы эритема, түйіндақты эритема, қантамырлық пурпура, препаратты тоқтатқаннан кейін де қалып қоюы мүмкін хлоазма немесе мелазма
- балтыр бұлшықеттерінің түйілулері
- несепті ұстай алмау
- сүт безі тінінің фиброзды-кystalық өзгерістері, жатыр мойнының эрозиясы
- порфирияның ауырлауы
- қалқанша без гормондары деңгейінің жоғарылауы

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді заттарына немесе қосымша компоненттерінің кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бұрын диагнозы анықталған немесе күдік болған сүт безі обыры
- бұрын диагнозы анықталған немесе күдік болған эстрогенге тәуелді қатерлі ісіктер (мысалы, эндометрий обыры)
- диагнозы анықталған немесе күдік болған прогестагенге тәуелді жаңа түзілімдер (соның ішінде, менингиома)
- жыныс жолдарынан этиологиясы белгісіз қан кетулер
- бақыланбайтын эндометрий гиперплазиясы

- қазіргі кездегі немесе анамнездегі вена тромбоэмболиясы (терең веналар тромбозы немесе өкпе қантамырларының тромбоэмболиясы)
- диагнозы анықталған тромбофилиялық бұзылыстар (протеин С, протеин S немесе антитромбин тапшылығы)
- қазіргі кезде белсенді немесе жуырда бастан өткерген артериялық тромбоэмболия (мысалы, стенокардия, миокард инфарктісі)
- бауырдың бұрыннан бар (немесе анамнездегі) жедел немесе созылмалы белсенді ауруларында, бауыр тестілері қалыпқа түскенге дейін
- порфирия
- анықталған немесе болжамды жүктілік және бала емізу кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Дәрілермен өзара әрекеттесулерін зерттеуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ.

Эстрогендер мен прогестагендердің тиімділігі төмендеуі мүмкін:

Эстрогендер мен прогестагендердің метаболизмі бауырдың микросомалық ферменттерін индукциялайтын Р450 цитохромы жүйесінің препараттарын, мысалы, 2В6, 3А4, 3А5, 3А7 бір мезгілде қолданғанда жоғарылауы мүмкін. Оларға құрысуға қарсы (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) және инфекцияға қарсы (рифампицин, рибавирин, невирапин, эфавиренез) препараттар жатады.

Ритонавир мен нелфинавир, СҮР450 3А4, А5, А7 күшті тежегіштері ретінде белгілі болса да, стероидты гормондармен бір мезгілде қолданылғанда олардың метаболизмін күшейтуі мүмкін.

Өсімдіктерден алынған, құрамында шайқурай (*Hypericum perforatum*) шөбі бар дәрілік препараттар СҮР450 3А4 бәсеңдету арқылы, эстрогендер мен прогестагендердің метаболизмін жоғарылатады.

Эстрогендер мен прогестагендер метаболизмінің жоғарылауы клиникалық тұрғыдан препарат тиімділігінің төмендеуімен және етеккір тәрізді реакция сипатының өзгеруімен көрініс беруі мүмкін.

Эстрогендер басқа дәрілік заттардың метаболизмін бұзуы мүмкін:

Эстрогендер бәсекелесе бәсеңдету арқылы СҮР450 жүйесі энзимдерін тежеуге қабілетті. Бұның, әсіресе, төмендегілер сияқты емдік қолданылу аясы тар препараттарға қатысты маңызы зор:

- такролимус және циклоспорин А (СҮР450 3А4, 3А3)
- фентанил (СҮР450 3А4)
- теofilлин (СҮР450 1А2).

Клиникалық тұрғыдан бұл аталған заттардың плазмадағы деңгейінің уытты деңгейге дейін жоғарылауымен көрініс беруі мүмкін. Осылайша, пациент әйелдерді ұзақ уақыт бойы мұқият қадағалау және такролимустың, фентанилдің, теofilлин мен циклоспорин А дозасын төмендету қажет болуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

ОГЕ менопауза симптомдары әйелдің өмір сапасына айтарлықтай ықпал ететін жағдайларда тағайындалады. Барлық пациент әйелдерге мұқият қауіптері мен артықшылықтарын, кемінде жылына бір рет бағалап отыру қажет. Фемостон® 2/10 қабылдау, күтілетін артықшылықтары ықтимал қаупінен едәуір жоғары кезде жалғастырыла береді.

Мерзімінен бұрын басталған менопаузаның ОГЕ-мен байланысты қаупіне қатысты дәлелдері шектеулі. Алайда, жастау әйелдерде абсолюттік қаупінің төмендігі арқасында, олар үшін артықшылықтары мен қауіптерінің арақатынасы жасы үлкендеу әйелдердегіге қарағанда жағымдырақ болуы мүмкін.

Медициналық тексеру және қадағалау.

ОГЕ бастаудың немесе қайта жаңғыртудың алдында толық медициналық және отбасылық анамнез жинақтау қажет. Медициналық тексеру (сүт бездері мен кіші жамбас ағзаларын тексеруді қоса) ықтимал қарсы көрсетілімдерін және сақтық шараларын қажет ететін жағдайларды анықтау мақсатында жүргізіледі. Фемостон® 2/10 препаратымен емдеу кезінде динамикалық қадағалау ұсынылады, зерттеулердің жиілігі мен сипаты жекелей белгіленеді. Пациент әйелдер сүт бездеріндегі барлық өзгерістер туралы өздерінің емдеуші дәрігеріне хабарлап отыруы керек екендігін білуі тиіс. Маммографияны қоса арнайы зерттеулер клиникалық көрсетілімдерін ескере отырып, қолданыстағы скрининг нормаларына сәйкес жүргізіледі.

Қадағалауды қажет ететін жағдайлар

Егер Фемостон® 2/10 препаратымен емдеу кезінде пациент әйелдерде төменде атап келтірілген жағдайлар орын алған немесе бұрын болған болса, олар дәрігердің мұқият қадағалауында болуы тиіс:

- жатыр миомасы немесе эндометриоз
- тромбоэмболиялық жағдайлар дамуының қауіп факторлары
- эстрогенге тәуелді ісіктердің қауіп факторлары (мысалы, 1 дәрежелі туысқандарындағы сүт безі обыры)
- артериялық гипертензия
- бауыр аурулары (гепатоцеллюлярлық аденома)
- ангиопатиямен немесе онсыз жүретін қант диабеті
- өтпас ауруы
- бас сақинасы немесе (ауыр) бас ауыруы
- жүйелі қызыл жегі
- анамнездегі эндометрий гиперплазиясы
- эпилепсия
- бронх демікпесі
- отосклероз
- менингиома

Бұл аталған жағдайлардың айқындығы жүктілік немесе осының алдындағы гормоналды ем кезінде күшейген пациент әйелдерге қатысты. Фемостон® 2/10 препаратымен емдегенде аталған жағдайлар қайта басталуы немесе айқынырақ бола түсуі мүмкін екендігін ескеру қажет.

Емдеуді дереу тоқтатудың себептері.

Қарсы көрсетілімдері анықталған немесе келесі жағдайларда Фемостон® 2/10 қабылдауды тоқтату керек:

- сарғаю немесе бауыр функциясының бұзылуы
- артериялық қысымның едәуір жоғарылауы
- бас сақинасы тәрізді бас ауыруының пайда болуы
- жүктілік

Эндо метрий гиперплазиясы және обыры.

Эндо метрий гиперплазиясы мен обыры қаупі жатыры алынып тасталмаған әйелдерде эстрогендерді ұзақ уақыт қабылдағанда жоғарылай түседі. Моноэстрогендік ОГЕ препараттарын пайдаланушылар арасында эндо метрий обыры қаупінің жоғарылауы пайдаланбайтындармен салыстырғанда, емдеудің ұзақтығына және эстрогеннің дозасына байланысты 2 реттен 12 ретке дейін байқалады. Эстрогенді қабылдау тоқтатылғаннан кейін қауіп 10 жыл бойы жоғары күйінде қалады.

Емдеуге прогестагенді 28 күндік циклдың кемінде 12 күндік циклымен қосу немесе эстроген-прогестаген біріктірілімінде тұрақты түрде қосылуы жатыры алынып тасталмаған әйелдерде тек эстрогендермен ОГЕ қабылдаумен байланысты қауіптің жоғарылауының алдын алуы мүмкін.

Лақылдап қан кетулер мен жұғынды қан кетулер кейде емделудің алғашқы бірнеше айында байқалады. Фемостон® 2/10 қабылдау кезіндегі немесе емделуді тоқтатқаннан кейінгі лақылдап қан кетулер немесе жұғынды қан кетулер жағдайында – себебін анықтау үшін тексеру жүргізу қажет. Оған қатерлі үдерістің бар-жоқтығын анықтау үшін эндо метрий биопсиясы кіруі мүмкін.

Сүт безі обыры

Клиникалық және фармакоэпидемиологиялық зерттеулер нәтижелерінің қазіргі мәліметтеріне сәйкес, ОГЕ арналған біріктірілген препараттарды қабылдап жүрген, мүмкін моноэстрогендік препараттарды қабылдап жүрген әйелдерде СБО қаупі жоғары, және бұл шама емдеу ұзақтығына тәуелді.

Құрамында эстроген+прогестаген бар біріктірілген препараттар

Рандомизацияланған плацебо-бақыланатын WHI зерттеуі мен фармакоэпидемиологиялық зерттеулер, ОГЕ арналған біріктірілген препараттарды қабылдап жүрген әйелдерде СБО қаупінің жоғарылағанын көрсетті, ол емдеу басталғаннан кейін 3 жылдан соң көрініс береді.

Құрамында эстроген бар препараттармен монотерапия

WHI зерттеуінен жатыры алынып тасталған, құрамында тек эстроген бар препараттарды пайдаланған әйелдерде СБО қаупінің жоғарылағаны анықталған жоқ, оқшау жүргізілген зерттеулерден СБО қаупінің болар-болмас жоғарылағаны туралы хабарланған, ол біріктірілген препараттарды қабылдап жүрген әйелдердегіге қарағанда әлдеқайта төмен.

СБО қаупінің жоғарылауы емдеудің алғашқы бірнеше жылы ішінде байқалады, бірақ, емдеуді тоқтатқаннан кейін бірнеше жыл (ең көбі 5 жыл) ішінде бастапқы деңгейіне қайта келеді. Біріктірілген ОГЕ препараттарын

қабылдағанда маммографиялық кескіннің тығыздығы жоғарылайды, бұл СБО рентгенологиялық диагностикасына теріс ықпалын тигізуі мүмкін.

Аналық без обыры

Аналық без обырына шалдығу СБО-ға қарағанда әлдеқайда сирек. Эстрогенмен монотерапияны немесе эстрогенді прогестагенмен біріктіріп ОГЕ ретінде қолданып жүрген әйелдерде қауіптің біраз жоғарылағаны анықталды, ол 5 жыл қолдану ішінде көрініс береді және қолдану тоқтатылғаннан кейін уақыт өте келе азаяды. Біріктірілген ОГЕ препараттарын пайдалану дәл осындай, немесе біраз ағзантай қауіппен байланысты болуы мүмкін.

Вена тромбозы.

ОГЕ вена тромбозы (ВТЭ), яғни, аяқтың терең веналарының тромбозы және өкпе тромбозы дамуының салыстырмалы қауіпін 1.3-3 есе жоғарылаумен астасады. Мұндай асқыну ықтималдылығы кейінгі жылдарға қарағанда, емдеудің алғашқы жылында жоғары.

Анамнезінде ВТЭ бар немесе диагнозы қойылған тромбофилиялық жағдайлары бар пациент әйелдерде ВТЭ қауіпі жоғары, және ОГЕ бұл қауіпті арттыруы мүмкін. Сондықтан, пациент әйелдердің аталған тобында ОГЕ қолдануға болмайды.

ВТЭ бойынша қауіп факторларына: эстрогендерді қабылдау, жас егделігі, ауқымды хирургиялық операциялар, ұзақ уақыт бойғы иммобилизация, ауыр дәрежелі семіздік (ДСИ 30 кг/м² асатын), жүктілік және босанғаннан кейінгі кезең, жүйелі қызыл жегі мен обыр жатады. Қазіргі кезде веналардың варикозды кеңеюінің ВТЭ қауіп факторларына қатыстылығы туралы бірыңғай пікір жоқ.

Операциядан кейінгі кезеңдегі пациент әйелдерде ВТЭ болдырмау мақсатында шаралар қолдану қажет. Операциядан кейін ұзақ уақыт бойы иммобилизациялау жоспарланған жағдайларда, Фемостон® 2/10 қабылдауды мүмкіндігінше 4-6 апта бұрын тоқтату керек. Емдеуді тек, қимыл-қозғалыс белсенділігі толығымен қалыпқа келгеннен кейін ғана қайта бастауға болады. Анамнезінде ВТЭ жоқ, бірақ бірінші дәрежелі туыстарында анамнезінде жастау кездерінде ВТЭ болған әйелдер, тромбофилияға қатысты тексеруден өтуі тиіс. Сонымен қатар, скрининг кезінде қан ұюы патологиясының барлық түрлері бірдей анықтала бермейтіндігін ескеру және әйелге ескерту керек. Егер отбасы мүшелерінде тромбофилиялық ақау (мысалы, антитромбин, протеин S немесе протеин C тапшылығы немесе ақаулардың біріктірілімі) анықталса, ОГЕ қолдануға болмайды. Аталған қауіп тобындағы, антикоагулянттық ем қабылдап жүрген пациент әйелдерде ОГЕ тағайындаудың қауіптері мен артықшылықтарын мұқият бағалау қажет.

Егер ВТЭ Фемостон® 2/10 қабылдау аясында дамыса, емделуді тоқтата тұру керек. Пациент әйел, ВТЭ симптомдарының алғашқы мүмкін белгілері (аяқтардың ауырсынумен ісінуі, кеуденің кенеттен ауыруы, ентігу) пайда болғанда, ол дереу емдеуші дәрігеріне қаралуы керек екендігін білуі тиіс.

Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА).

ЖИА бар немесе жоқ әйелдерде ОГЕ (тек эстрогендермен немесе прогестагендермен біріктірілген) миокард инфарктісі дамуынан қорғайтындығына қатысты дәлелдер алынған жоқ.

Құрамында эстроген+прогестаген бар біріктірілген препараттар

ОГЕ арналған біріктірілген препараттармен емдеу кезінде ЖИА салыстырмалы қаупі аздап жоғарылайды. ЖИА дамуының абсолюттік қаупі елеулі дәрежеде жас шамасына тәуелді болғандықтан, біріктірілген препараттармен ОГЕ қабылдап жүрген әйелдердегі ЖИА қосымша жағдайларының жиілігі жас шамасы менопауза басталуына жақындаған дені сау әйелдер тобында өте төмен, және жас ұлғая келе арта түседі.

Құрамында эстроген бар препараттармен монотерапия

Жатыры алынып тасталған, эстрогендерді монотерапияда қабылдап жүрген әйелдерде ЖИА қаупі жоғарыламайды.

Ишемиялық инсульт.

Дені сау әйелдерде біріктірілген препараттармен немесе тек эстрогенмен ОГЕ кезіндегі ишемиялық инсульт қаупі 1.5 есе жоғарылайды. Салыстырмалы қаупі жас шамасына немесе менопауза ұзақтығына тәуелді емес. Алайда, ишемиялық инсульт қаупі жас шамасына тәуелді екендігі белгілі, сондықтан, ОГЕ қабылдап жүрген әйелдерде инсульт қаупі жас ұлғая келе жоғарылай түседі.

Басқа жағдайлар

Эстрогендер сұйықтық іркілуіне ықпал етеді, сондықтан, жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациент әйелдерді мұқият қадағалау қажет.

Гипертриглицеридемиясы бар әйелдер эстрогендермен орынбасушы ем немесе біріктірілген ОГЕ кезінде мұқият қадағалауды қажет етеді, өйткені, панкреатит дамуына әкеп соқтырған қан плазмасы триглицеридтерінің едәуір жоғарылағаны туралы сирек хабарлар бар.

Эстрогендер тиреоид байланыстырушы глобулин (ТБГ) деңгейін арттырады, ол ақуызбен байланысқан йод, Т4 және Т3 деңгейі бойынша өлшенетін айналымдағы тиреоидтық гормонның жалпы деңгейінің жоғарылауына алып келеді. Трийодтирониннің (Т3) сіңірілу деңгейі төмендейді, бұл ТБГ концентрациясының жоғарылауын көрсетеді. Бос Т4 немесе Т3 деңгейлері өзгермейді.

Басқа байланыстырғыш протеиндердің, мысалы, кортикоид байланыстырғыш глобулиннің, жыныстық гормондарды байланыстырушы глобулиннің деңгейлері жоғарылауы мүмкін, бұл айналымдағы кортикостероидтық және жыныстық гормондар деңгейінің сәйкесінше жоғарылауына алып келеді. Бос немесе биологиялық белсенді гормондардың концентрациялары өзгермейді. Сонымен қатар, плазманың басқа протеиндерінің (ангиотензин/ренин субстратының, α -1-антитрипсиннің, церулоплазминнің) деңгейлері де жоғарылауы мүмкін.

ОГЕ когнитивтік функцияны жақсартпайды. ОГЕ бастаған 65 жастан асқан әйелдерде деменция ықтималдығы қаупі бар.

Тұқым қуалайтын галактозаны көтере алмаушылығы, Лапп лактазасы тапшылығы немесе глюкоза-галактоза сіңірілуінің бұзылуы бар науқастар Фемостон® 2/10 препаратын қабылдамауы тиіс.

Фемостон® 2/10 ұрықтануға қарсы дәрі емес.

Жүктілік және лактация

Егер жүктілік Фемостон® 2/10 препаратын қабылдау аясында басталса, емді дереу тоқтату керек. Фемостон® 2/10 препаратын жүкті әйелдердің қабылдағаны туралы қолда бар мәліметтер шектеулі.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Фемостон® 2/10 автокөлік және қозғалмалы механизмдерді басқаруға әсер етпейді.

Артық дозалануы

Симптомдары: Эстрадиол мен дидрогестеронның уыттылық дәрежелері төмен. Препараттың жүрек айнуы, құсу, сүт бездерінің ауыруы, ұйқышылдық, бас айналуы, іш ауыруы, енжарлық /қажығыштық және тоқтату қан кетуі сияқты жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін.

Емі: симптоматикалық. Арнайы емнің қажет болуы ықтималдығы аз. Арнайы антидоты жоқ. Бұл ақпарат балаларға қатысты да қолданылады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

28 таблеткадан (құрамында 2 мг эстрадиол бар, кірпіш түстес қызыл 14 таблетка және құрамында 2 мг эстрадиол мен 10 мг дидрогестерон бар, сары түсті 14 таблетка) поливинилхлорид үлбір мен алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

1 пішінді қаптама медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Эбботт Байолоджикалз Б.В.,

Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланды

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,
С.Д. ван Хоутенлаан 36 НЛ-1381 СП Веесп Нидерланды

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефоны, факсы, электронды поштасы)

«Абботт Қазақстан» ЖШС

050060 Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,

Ходжанов көшесі 92, кеңсе 90

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com