

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «01» октября 2019 г
№N023926

**Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного средства
Фемостон® 1/10**

Торговое название

Фемостон® 1/10

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой белого цвета, содержит *активное вещество* - эстрадиола гемигидрат 1.03 мг (эквивалентно эстрадиолу 1.0 мг),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза (НРМС 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат
состав оболочки: Opadry® Y-1-7000-белый (гипромеллоза (НРМС 2910), титана диоксид (E 171), макрогол 400)

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой серого цвета, содержит *активные вещества*: эстрадиола гемигидрат 1.03 мг (эквивалентно эстрадиолу 1.0 мг), дидрогестерон 10 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза (НРМС 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат
состав оболочки: Opadry® II Серый 85F27664 (спирт поливиниловый, макрогол 3350, тальк, титана диоксид E171, железа оксид черный E172)

Описание

Таблетки, содержащие эстрадиол 1 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с маркировкой «379» на одной стороне и диаметром 7 мм

Таблетки, содержащие эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, с маркировкой «379» на одной стороне и диаметром 7 мм

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены и эстрогены в комбинации. Прогестагены и эстрогены для последовательного «календарного» 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 1 мг:

Эстрадиол 1 мг

	E2	E1	E1S
C _{max}	71 (36) (pg/ml)	310 (99) (pg/ml)	9.3 (3.9) (ng/ml)
C _{min}	18.6 (9.4) (pg/ml)	114 (50) (pg/ml)	2.099 (1.340) (ng/ml).
C _{av}	30.1 (11.0) (pg/ml)	194 (72) (pg/ml)	4.695 (2.350) (ng/ml).
AUC ₀₋₂₄	725 (270) (pg*h/ml)	4767 (1857) (pg*h/ml)	112.7 (55.1) (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. 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 1/10 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 дидрогестерон 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 дидрогестерона. Отношения АУС (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 1/10, 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 1/10 в лечении симптомов дефицита эстрогенов и дисфункциональных маточных кровотечений по результатам клинических исследований):

Регулярные кровотечения отмены продолжительностью в среднем 5 дней отмечались у 76% женщин. Кровотечения отмены обычно начинались 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. На протяжении первого года терапии аменорея (отсутствие кровотечений или мажущих выделений) отмечалась в 21% циклов. Уменьшение выраженности климактерических симптомов достигалось в течение первых недель лечения.

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 ЗГТ объем костной массы уменьшается со скоростью, аналогичной скорости уменьшения костной массы у женщин, не проходящих лечение. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что текущее использование ЗГТ (отдельно или в комбинации с прогестагеном, назначаемым преимущественно здоровым женщинам) уменьшает риск переломов бедра, позвоночника и других остеопорозных переломов. ЗГТ может также предотвратить переломы у женщин с низкой костной плотностью и/или установленным остеопорозом, однако данные об этом ограничены.

Для Фемостона 1/10 минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника возросла на $5.2\% \pm 3.8\%$ (среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение). Во время лечения у 93.0% женщин, принимавших Фемостон[®] 1/10, МПКТ поясничного отдела сохранилась на прежнем уровне или повысилась. Фемостон[®] 1/10 так же влияет на МПКТ бедренной кости. После одного года приема Фемостона 1/10 МПКТ увеличилась на $2.7\% \pm 4.2\%$ в области шейки бедренной кости, на $3.5\% \pm 5.0\%$ в области вертела бедренной кости и на $2.7\% \pm 6.7\%$ в треугольнике Варда. У 67–78% женщин после терапии Фемостоном 1/10 МПКТ в указанных 3-х бедренных отделах осталась без изменений или повысилась.

Показания к применению

- заместительная гормональная терапия симптомов дефицита эстрогенов у женщин в период менопаузы не ранее, чем через 6 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

Эстроген дозирован для непрерывного приема. Прогестаген добавляется в течение последних 14 дней каждого 28-дневного цикла для последовательного применения. Лечение начинается с приема одной белой таблетки ежедневно в течение первых 14 дней цикла, а затем продолжается приемом одной серой таблетки ежедневно в течение следующих 14 дней, согласно указаниям на упаковке, рассчитанной на прием препарата в течение 28 календарных дней. Фемостон® 1/10 следует принимать непрерывно, не делая перерывов между упаковками.

Как правило, последовательную комбинированную ЗГТ начинают с препарата Фемостон® 1/10. В дальнейшем дозу гормонов можно изменить в индивидуальном порядке в соответствии с клиническими результатами лечения. Для перехода с другого препарата для непрерывной или циклической терапии пациентке следует завершить 28-дневный цикл и затем переходить на Фемостон® 1/10. При переходе с препарата для непрерывной комбинированной терапии пациентки могут начать прием данного препарата в любой день.

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® 1/10 можно принимать независимо от приема пищи.

Пожилые. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Дети и подростки. Не существует показаний для приема Фемостона 1/10 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 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 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.

Результаты крупнейшего рандомизированного (WHI – Women Helath’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 ¹	Отношение рисков и 95% ДИ#	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Эстроген-содержащие препараты			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Эстроген + прогестаген			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

- совокупное отношение рисков. Эта величина не постоянная, повышается по мере увеличения продолжительности лечения.

Примечание: так как заболеваемость РМЖ различается в странах Европы, количество дополнительных случаев РМЖ также меняется пропорционально.

1 – из расчета заболеваемости в развитых странах.

US WHI study (Исследование Инициатива Здоровья Женщин) - дополнительный риск РМЖ 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 (95% ДИ)
Эстроген-содержащие препараты (конъюгированные лошадиные эстрогены)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0) ²
Эстроген + прогестаген (конъюгированные лошадиные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат)*			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0 - 9)

* 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.

2 – группа женщин в исследовании WHI с удаленной маткой, у которых не обнаружено повышение риска РМЖ.

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
Эстроген-содержащие препараты, принимаемые перорально³			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Эстроген + прогестаген, принимаемые перорально			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

³ 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 ИИ⁴ 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)

⁴ 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 ферменты печени системы цитохрома P450, например, 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. К ним относятся противосудорожные (фенобарбитал, 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 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 1/10
CCDS SOLID1000323709 v8.0

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® 1/10 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 1/10 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 1/10 эти состояния могут возобновляться или становиться более выраженными.

Причины немедленного прекращения терапии.

Прием Фемостона 1/10 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 1/10 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 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

Заболееваемость 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/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 1/10, 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 1/10, 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).

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, α -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® 1/10.

Фемостон® 1/10 не является противозачаточным средством.

Беременность и лактация

Применение Фемостон® 1/10 не показано во время беременности. Если беременность наступила на фоне приема Фемостон® 1/10, 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 1/10 беременными ограничены. Фемостон® 1/10 нельзя применять в период грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Фемостон® 1/10 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 (14 таблеток белого цвета, содержащих 1 мг эстрадиола и 14 таблеток серого цвета, содержащих 1 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 окончании срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Эбботт Байолоджикалз Б.В., Ольст, Нидерланды

Веервег 12, 8121 АА

Владелец регистрационного удостоверения

CCDS SOLID1000323709 v8.0

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

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по качеству лекарственных средств 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,
е-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
№N023926 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Фемостон® 1/10**

Саудалық атауы
Фемостон® 1/10

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

Ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында
белсенді зат: 1.03 мг эстрадиол гемигидраты (1.0 мг эстрадиолға
баламалы),

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гипромеллоза (НРМС 2910), жүгері
крахмалы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
қабық құрамы: Opadry® Y-1-7000-ақ: гипромеллоза (НРМС 2910), титанның
қостотығы (E171), макрогол 400.

Сұр түсті үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында
белсенді заттар: 1.03 мг эстрадиол гемигидраты (1.00 мг эстрадиолға
баламалы), 10 мг дидрогестерон,

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гипромеллоза (НРМС 2910), жүгері
крахмалы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
қабық құрамы: Opadry® II Сұр 85F27664 (поливинилді спирт, макрогол 3350,
талық, титанның қостотығы E171, темірдің қара тотығы E172).

Сипаттамасы

Құрамында 1 мг эстрадиол бар таблеткалар

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, бір жағында «379» таңбасы бар, ақ түсті
және диаметрі 7 мм үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Құрамында 1 мг эстрадиол және 10 мг дидрогестерон бар таблеткалар

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, бір жағында «379» таңбасы бар, сұр түсті және диаметрі 7 мм үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Жыныс гормондары және жыныс жүйесінің модуляторлары. Біріктірілген прогестагендер және эстрогендер. Бірізді «күнтізбелік» қабылдауға арналған прогестагендер мен эстрогендер. Дидрогестерон және эстрогендер.
АТХ коды G03FB08

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Эстрадиол

Сіңірілуі Эстрадиолдың сіңуі бөлшектерінің өлшеміне байланысты: микрондалған эстрадиол асқазан-ішек жолынан жеңіл сіңеді. Төменде микрондалған 1 мг эстрадиол дозасына арналған эстрадиол (E2), эстрон (E1) мен эстрон сульфатының (E1S) тұрақты жағдайының фармакокинетикалық параметрлерінің орташа мәндері кестеде берілген:

Эстрадиол 1 мг

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

Таралуы. Эстрогендер байланысқан, сондай-ақ бос күйде анықталады. Эстрадиолдың шамамен 98-99% дозасы плазма ақуыздарымен, оның шамамен 30-52% альбуминмен және шамамен 46-69% жыныстық гормондарды байланыстырушы глобулинмен (ЖГБГ) байланысады.

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

Элиминация. Эстрон мен эстрадиол көбінесе глюкуронидтер түрінде несеппен шығарылады. Жартылай шығарылу кезеңі 10-16 сағат құрайды. Эстрогендер бала емізетін аналарда сүтпен бөлінеді.

Дозаға және уақытқа тәуелділік. Фемостон® 1/10 таблеткаларын күнделікті ішке қабылдағанда эстрадиол тұрақты концентрациясына 5 күн қабылдаудан кейін, көбінесе 8-11 күндерге қарай жетеді.

Дидрогестерон

Сіңірілуі. Ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан тез сіңеді. Ең жоғары концентрациясына жету уақыты (T_{max}) 0.5-тен 2.5 сағатқа дейін. Ішке қабылданған 20 мг доза тұсындағы дидрогестерон абсолютті биожетімділігі (венаішілік 7.8 мг салыстырғанда) 28% құрайды.

Дидрогестеронды 10 мг дозада дидрогестерон (Д) мен дигидродидрогестеронның (ДГД) тұрақты жағдайының фармакокинетикалық параметрлерінің орташа мәндері кестеде берілген:

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)

Таралуы. Дидрогестеронның тұрақты концентрациясында вена ішіне енгізу кезіндегі таралу көлемі 1400 л жуық. Дидрогестерон мен ДГД қан плазмасы протеиндерімен 90% астам байланысады.

Метаболизм. Дидрогестеронды ішке қабылданғаннан кейін ДГД тез метаболизденеді. Негізгі метаболиті – 20- α -дигидродидрогестерон (ДГД) концентрациясы дозаны қабылдағаннан кейін шамамен 1.5 сағаттан соң жоғарғы шегіне жетеді. Қан плазмасындағы ДГД концентрациясы дидрогестероннан едәуір жоғары. ДГД мен дидрогестерон АUC (қисық астындағы аудан) және C_{max} (ең жоғары концентрациясы) қатынастары, тиісінше, шамамен 40 және 25 құрайды. Дидрогестерон және ДГД жартылай шығарылу кезеңі, тиісінше, орта есеппен 5-7 сағат және 14-17 сағат құрайды. Барлық метаболиттерінің ортақ ерекшелігі ата-аналық 4,6-диен- 3-он қосылысы конфигурациясының өзгермей қалуы және 17-альфа гидроксилденудің болмауы болып табылады. Бұл дидрогестерон эстрогендік және андрогендік әсерлерінің болмауымен түсіндіріледі

Элиминация. Таңбаланған дидрогестерон ішке қабылданғаннан кейін орта есеппен 63% дозасы несеппен шығарылады. Плазмасының жалпы клиренсі 6.4 л/мин. 72 сағат өткенде дидрогестерон толық шығарылады. ДГД көбінесе глюкурон қышқылының конъюгаты түрінде несеппен шығарылады.

Дозаға және уақытқа тәуелділік. 2.5 мг-ден 10 мг дейінгі аралықта бір рет те, көп рет те дозаланғанда фармакокинетикасы дозаға байланысты. Бір реттік және көп реттік дозаларының кинетикасын салыстыру Д және ДГД фармакокинетикасының дозаны қайталап қабылдау нәтижесінде өзгермейтінін көрсетеді. Тұрақты концентрациясына емнің 3 күнінен кейін жетеді.

Фармакодинамикасы

Эстрадиол

Фемостонның 1/10 белсенді ингредиенті – 17- β эстрадиол химиялық және биологиялық тұрғыдан эндогенді адам эстрадиолына сәйкес. Ол менопаузадағы әйелдерде жоғалған эстрогендер өнімдерін алмастырады және эстрогендер тапшылығы симптомдарын жеңілдетеді. Эстрогендер менопауза немесе овариэктомиядан болатын сүйек тіні жоғалуынан сақтандырады.

Дидрогестерон

Ішке қабылдағанда дидрогестерон белсенділігі парентеральді енгізілген прогестерон белсенділігімен салыстырмалы. Эстрогендер эндометрий өсуіне ықпал ететіндіктен, эстрогендерді прогестагендер қоспай қабылдау эндометрий гиперплазиясы мен обыр қаупін жоғарылатады. Прогестагендер қосу жатыры алынбаған әйелдерде эндометрий гиперплазиясының эстрогенге байланысты қаупін едәуір төмендетеді.

Клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша эстрогендер тапшылығы симптомдарын және дисфункциялық жатырлық қан кетулерді емдеудегі Фемостон® 1/10 тиімділігі:

Ұзақтығы орта есеппен 5 күнге созылатын тоқтатудан болатын жүйелі қан кетулер 76% әйелде болды. Тоқтатудан болатын қан кетулер, әдетте, орта есеппен циклдың 28-ші күні басталған. Құйылған қан кетулер және/немесе жағынды бөліністер емнің алғашқы үш айы ішінде 23% әйелде және 10-12 айлық ем кезінде 15% әйелде тіркелген. Емнің алғашқы жылы ішінде аменорея (қан кетулердің немесе жағынды бөліністердің болмауы) 21% циклда білінген. Климактериялық симптомдар айқындылығының төмендеуіне емнің алғашқы апталарында қол жетті.

Остеопороз профилактикасы:

Менопаузадағы эстроген тапшылығы сүйектің қайта үлгіленуінің жеделдеуімен және сүйек салмағының кемуімен байланысты. Эстрогендердің сүйек тінінің минералдық тығыздығына ықпалы дозаға тәуелденеді. Қорғаныс емнің бүкіл курсы бойына әрекет етеді. ОҒЕ тоқтатылған соң сүйек салмағының көлемі ем жүргізілмеген әйелдердегі сүйек салмағының кему жылдамдығына ұқсас жылдамдықпен азаяды. Клиникалық зерттеу нәтижелері ОҒЕ (бөлек немесе прогестагенмен біріктіріліп көбінесе дені сау әйелдерге тағайындалған) ағымда пайдаланудың ортан жілік, омыртқа сынуларының және басқа да остеопороздық сынулар қаупін азайтатынын айғақтайды. ОҒЕ, сонымен бірге, сүйек тығыздығы төмен және/немесе остеопорозы анықталған әйелдердегі сынуларды болдырмауы мүмкін, алайда бұл жөніндегі деректер шектеулі.

Фемостон® 1/10 үшін омыртқаның бел бөліміндегі сүйек тінінің минералдық тығыздығы (СТМТ) $5.2\% \pm 3.8\%$ (орташа мәні \pm орташа шаршылы ауытқу) артты. Емделу кезінде Фемостон® 1/10 қабылдаған 93.0% әйелде бел бөліміндегі СТМТ бұрынғы деңгейде сақталған немесе жоғарылаған. Фемостон® 1/10, сондай-ақ, ортан жіліктегі СТМТ ықпал етеді. Фемостон® 1/10 бір жыл қабылданғаннан кейін СТМТ ортан жілік мойыны аумағында $2.7\% \pm 4.2\%$, ортан жілік ұршығы аумағында $3.5 \pm 5.0\%$ және Вард үшбұрышында $2.7\% \pm 6.7\%$ жоғарылаған. Фемостон® 1/10 емінен кейін 67–78 әйелде ортан жіліктің 3 бөлімінде көрсетілген СТМТ өзгеріссіз қалған немесе жоғарылаған.

Қолданылуы

- соңғы етеккірден кейін 6 айдан соң бірақ менопауза кезеңінде әйелдерде эстрогендер тапшылығы симптомдарының орын басушы гормональді емінде.

- остеопорозды емдеуге арналған дәрілік заттар жақпаушылығында немесе қарсы көрсетілімдерінде менопаузадан кейінгі кезеңдегі сынулар қаупі жоғары әйелдерде менопаузадан кейінгі кезеңде остеопороздың алдын алуда

Қолдану тәсілі және дозалары

Эстроген үздіксіз қабылдауға дозаланған. Прогестаген бірізді қолдануға арналған әр 28 күндік циклдың соңғы 14 күні ішінде қосылады. Емдеу циклдың алғашқы 14 күнінде күн сайын бір ақ таблетка қабылдаудан басталады, артынан препаратты 28 күнтізбелік күн ішінде қабылдауға есептелген қаптамадағы нұсқауларға сай, келесі 14 күн ішінде күн сайын бір сұр таблетка қабылдаумен жалғастырылады. Фемостон® 1/10 қаптамалар арасында үзіліс жасамастан үздіксіз қабылдану керек.

Әдетте, бірізді біріктірілген ОГЕ Фемостон® 1/10 препаратынан басталады. Әрі қарай гормондар дозасын емдеудің клиникалық нәтижелерімен сәйкес әркімде жекеше өзгертуге болады. Үздіксіз немесе циклдық емге арналған басқа препараттан ауысу үшін пациент әйел 28 күндік циклды аяқтап, артынан Фемостон® 1/10-ға көшу керек. Үзіліссіз біріктірілген емге арналған препараттан ауысқанда пациент әйел осы препаратты қабылдауды кез келген күні бастай алады.

Егер әйел таблетканы уақытында қабылдауды ұмытса, оны тиісті қабылдау сәтінен бастап 12 сағат ішінде қабылдау керек. Егер 12 сағаттан көп уақыт өтіп кетсе, онда «ұмытылған» таблетканы қабылдамаған жөн, келесі таблетканы әдеттегі уақытта қабылдау керек. Таблетка қабылдауды өткізіп алу «құйылған» қан кету немесе жағымды қан бөліністерінің ықтималдығын арттыруы мүмкін.

Фемостон® 1/10 ас ішуге байланыссыз қабылдана береді.

Егде жастағылар. 65 жастан асқан әйелдерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Балалар және жасөспірімдер. Балалар және жасөспірімдерде Фемостон 1/10 қабылдауға көрсетілімдер жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулерде бәрінен жиі хабарланатын жағымсыз әсерлер – бас ауыру, іштің ауыруы, сүт бездеріндегі ауыру/кернеу, белдің ауыруы. Келесі жағымсыз әсерлер клиникалық зерттеулерде төменде берілген жиілікте байқалды

Өте жиі ($\geq 1/100$)

- бас ауыру
- іштің ауыруы
- омыртқаның ауыруы
- сүт бездерінің ауыруы/кернеуі

Жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін)

- қынаптық кандидоз
- депрессия, күйгелектену
- бас сақинасы, бас айналу
- жүрек айну, құсу, метеоризм

- терінің аллергиялық реакциялары (соның ішінде бөртпе, есекжем, қышыну)
- етеккірлік бұзылыстар (жағынды бөліністер, жатырдан қан кету, меноррагия, аменорея, жүйесіз етеккірлер, дисменорея), кіші жамбастың ауыруы, цервикальді сөлініс

- астениялық жай-күйлер (астения, қажу, жайсыздану), шеткері ісінулер
- денеге салмақ қосу

Жиі емес ($\geq 1/1000$ -ден $< 1/100$ дейін)

- жатыр миомасы көлемдерінің ұлғаюы
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- либидо өзгерістері
- вена тромбозы, артериялық гипертензия, шеткері тамырлар ауруы, веналардың варикоздық кеңеюі, бауыр функциясының кейде сарғаюмен, астениямен немесе жайсыздықпен және іштің ауыруымен қатар жүретін бұзылуы, өт қабы функциясының бұзылуы

- сүт бездері көлемінің ұлғаюы, етеккір алдындағы синдром

- дене салмағының кемуі

- циститке ұқсас синдром

- диспепсия

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

- миокард инфарктісі

- ангионевроздық ісіну, тамыр пурпурасы, түйінді эритема *, емді тоқтатқаннан кейін сақталуы мүмкін хлоазма немесе мелазма

- гемолиттік анемия *

- менингиома *

- мөлдір қабық қисықтығының ұлғаюы *, жанаспалы линзалар жақпаушылығы *инсульт*

- аяқтың құрысуы*

* - клиникалық зерттеулерде байқалмаған спонтанды хабарламалардан түскен жағымсыз әсерлер, жиілікке сирек қосылған.

Сүт безі обырының (СБО) қаупі

Құрамында эстроген-прогестаген біріктірілген препараттарды 5 жыл бойы және одан көп қабылдаған әйелдерде СБО қаупі 2 есеге дейін жоғары. Тек эстрогенмен ОГЕ алып жатқан әйелдердегі қауіптің кез келген ұлғаюы эстроген-прогестагенмен біріктірілген ОГЕ алатын әйелдермен салыстырғанда төмен болды.

Қауіп шамасы емдеу ұзақтығына байланысты.

Рандомизацияланған (WHI – Women Health’s Initiative) және эпидемиологиялық (MWS – Million Women Study) ірі зерттеу нәтижелері төменде берілген:

MWS (Миллион әйелді зерттеу) – 5 жыл емделуден кейінгі СБО күтілімді қаупі.

Жасы	5 жыл бойы ешқашан ОГЕ қабылдамаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны ¹	Қауіптер қатынасы және 95% ДИ#	5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны (95% ДИ)
------	---	--------------------------------	---

Құрамында эстроген бар препараттар			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Эстроген + прогестаген			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

- қауіптердің жиынтық қатынасы. Бұл шама тұрақты емес, ем ұзақтығының ұзаруына қарай артады.

Ескерту: СБО аурушандық Еуропа елдерінде ерекшеленетіндіктен, СБО қосымша жағдайларының саны да пропорционал өзгеріп отырады.

1 – дамыған елдердегі аурушандық есебінен.

US WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – ОГЕ пайдаланылған 5 жылдан кейінгі СБО қосымша қауіпі.

Жасы	5 жыл бойына плацебо қабылдаған 1000 әйелге аурушандық	Қауіптер қатынасы және 95% ДИ	5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны (95% ДИ)
Құрамында эстроген бар препараттар (конъюгацияланған жылқы эстрогендері)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0) ²
Эстроген + прогестаген (медроксипрогестерон ацетаты және конъюгацияланған жылқы эстрогендері)*			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0 - 9)

* Талдау зерттеуге алынғанша ешқашан ОГЕ қабылдамаған әйелдермен шектелгенде емнің алғашқы 5 жылында қауіп жоғарылауы болмаған: 5 жылдан кейін қауіп, ешқашан ОГЕ қабылдамағандарға қарағанда, жоғары болды. 2 – СБО қауіпінің жоғарылауы анықталмаған жатыры алынған WHI зерттеуіндегі әйелдер тобы.

Эндо метрий обыры (ЭО)

Жатыры алынбаған менопаузадан кейінгі әйелдер

ЭО қауіпі ОГЕ пайдаланбайтын жатыры бар 1000 әйелге шамамен 5 жағдайдан келеді. Жатыры бар әйелдерге құрамында тек эстрогендер бар ОГЕ препараттары ұсынылмайды, өйткені бұл ЭО қауіпін арттырады. Эстрогендермен монотерапияның ұзақтығына және дозасына қарай, эпидемиологиялық зерттеулер нәтижелері бойынша ЭО қауіпінің жоғарылауы 50-65 жастағы әр 1000 әйелге қосымша диагностикаланған жағдайлар 5-тен 55-ке дейін ауытқиды.

Кемінде 12 күндік цикл кезінде эстрогендермен монотерапияға прогестагендер қосу бұл жоғары қауіпті едәуір қысқартады.

MWS (Million Women Study) зерттеуінде 5 жыл бойы біріктірілген ОГЕ режимдерін (циклдық немесе үзіліссіз) қолдану эндо метрий обыры қауіпін арттырмаған (қатысты қауіпі – 1 (0.8 – 1.2)).

Аналық без обыры

Тек эстрогенмен ОГЕ немесе эстрогенмен және прогестагенмен біріктірілген ОГЕ қолдану диагностикаланған аналық без обыры қауіпінің болмашы жоғарылауымен қатар жүрді. 52 эпидемиологиялық зерттеудің метаталдау деректері ешқашан ОГЕ пайдаланбаған әйелдермен (қауіп қатынасы 1.43, 95% ДИ 1.31-1.56) салыстырғанда қазіргі уақытта ОГЕ пайдаланатын әйелдерде аналық без обыры дамуының жоғарғы қауіпін көрсетті. 5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 50 және 54 жас аралығындағы әйелдер үшін бұл 2000

пациентке қатысты шамамен бір қосымша оқиғиға әкелді. ОГЕ қабылдаған 50 және 54 жас аралығындағы әйелдерде 2000-нан шамамен екі әйелде 5 жыл бойы аналық без обыры диагностикаланады.

Вена тромбозы қаупі

ОГЕ кезінде вена тромбозының (КТЭ) салыстырмалы қаупі, яғни аяқтың терең веналары немесе өкпе артериясы тромбоздары 1.3-3.0 есе жоғарылайды. Мұндай асқыну келесі жылдарға қарағанда ОГЕ бірінші жылында аса ықтимал. WHI зерттеу нәтижелері төменде берілген:

WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – ОГЕ пайдаланылған 5 жылдан кейінгі КТЭ қосымша қаупі.

Жасы	5 жыл бойына плацебо қабылдаған 1000 әйелге аурушаңдық	Қауіптер қатынасы және 95% ДИ	ОГЕ қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны
Құрамында эстроген бар ішке қабылданатын препараттар ³			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Эстроген +прогестаген, ішке қабылданатын			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

³ Анамнезінде гистерэктомиясы бар әйелдердің қатысуымен болған зерттеулер

Ишемиялық жүрек ауруы қаупі жасы 60-тан асқан біріктірілген ОГЕ пайдаланушылар тобында аздап жоғары.

Ишемиялық инсульт (ИИ) қаупі. Моноэстрогенді және біріктірілген ОГЕ препараттарын қабылдау ишемиялық инсульттің салыстырмалы даму қаупінің 1.5 есеге дейін артуымен байланыстырылады. Геморрагиялық инсульт қаупі ОГЕ кезінде жоғарыламайды. Салыстырмалы қауіп жас шамасына немесе ОГЕ ұзақтығына байланысты емес, бірақ бастапқы қауіп жасқа көп байланысты екендіктен, қорытындысында инсульт қаупі ОГЕ-дегі әйелдерде жас ұлғаюымен артады.

WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – ОГЕ пайдаланылған 5 жылдан кейінгі ИИ⁴ қосымша қаупі

Жасы	5 жыл бойы плацебо қабылдаған 1000 әйелге аурушаңдық	Қауіптер қатынасы және 95% ЗК	5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

⁴-Ишемиялық және геморрагиялық инсульт бөлінбеген

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

- эндометрий обыры, аналық без обыры сияқты эстрогенге тәуелді қауіпсіз және қауіпті жаңа түзілімдер
- прогестагенге тәуелді ісік көлемінің ұлғаюы (мысалы, менингиомалар)

- гемолитикалық анемия
- жүйелі қызыл жегі
- гипертриглицеридемия
- деменция ықтималдығы, хорей, эпилепсияның өршуі
- кератоконус күшеюі, жанаспалы линзалар жақпаушылығы
- артериялық тромбоэмболия
- панкреатит (гипертриглицеридемиясы бар әйелдерде)
- мультиформалы эритема, түйінді эритема, тамыр пурпурасы, препаратты тоқтатқаннан кейін қалуы мүмкін хлоазма немесе мелазма
- балтыр бұлшықеттерінің түйілуі
- несепті ұстай алмау
- сүт безі тінінің фиброзды-кистозды өзгерістері, жатыр мойны эрозиясы
- порфирияның ауырлап кетуі
- қалқанша без гормондары деңгейінің жоғарылауы

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді заттарына немесе қосымша компоненттерінің кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бұрын диагностикаланған немесе күдік тудыратын сүт безінің обыры
- диагностикаланған немесе күдік тудыратын эстрогенге тәуелді қауіпті ісіктер (мысалы, эндометрий обыры)
- диагностикаланған немесе күдік тудыратын простагенге тәуелді жаңа түзілімдер (соның ішінде, менингиома)
- шығу тегі түсініксіз жыныс жолдарынан қан кетулер
- бақыланбайтын эндометрий гиперплазиясы
- қазіргі уақыттағы немесе анамнездегі вена тромбоэмболиясы (терең веналар тромбозы немесе өкпе тамырлары тромбоэмболиясы)
- диагностикаланған тромбофилиялық бұзылыстар (протеин С, протеин S немесе антитромбин тапшылығы)
- қазіргі уақыттағы белсенді немесе жуық арада болған артериялық тромбоэмболия (мысалы, стенокардия, миокард инфаркты)
- бұрыннан бар жедел немесе созылмалы бауырдың белсенді немесе (анамнездегі), бауыр тестілерінің қалпына түсуіне дейінгі аурулары
- порфирия
- анықталған немесе жорамалды жүктілік және бала емізу кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Дәрілік өзара әрекеттесулеріне қатысты зерттеулер жүргізілмеген.

Эстрогендер мен прогестагендер тиімділігі төмендеуі мүмкін:

Бауырдың микросомалық ферменттерін индукциялайтын Р450 цитохромы, мысалы, 2В6, 3А4, 3А5, 3А7 жүйесінің препараттары бір мезгілде қолданылғанда эстрогендер мен прогестагендердің метаболизмі жоғарылауы мүмкін. Оларға құрысуға қарсы (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин)

және инфекцияға қарсы (рифампицин, рибавирин, невирапин, эфавиренез) препараттар жатады.

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

Құрамында шайқурай (*Hypericum perforatum*) шөбі бар өсімдік тектес дәрілік препараттар СҮР450 3А4 бәсеңдету жолымен эстрогендер мен прогестагендер метаболизмін жоғарылатады.

Эстрогендер мен простагендер метаболизмінің жоғарылауы клиникалық тұрғыда етеккірге ұқсас реакция сипатының өзгеруімен және препарат тиімділігінің төмендеуімен көрініс беруі мүмкін.

Эстрогендер басқа дәрілік заттар метаболизмін бұзуы мүмкін:

Эстрогендер бәсекелі бәсеңдету арқылы СҮР450 жүйесі энзимдерін тежеуге қабілетті. Бұл, әсіресе, мыналар сияқты емдік көрсетілімдері тар препараттарға қатысты ерекше маңызды:

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

Клиникалық тұрғыда бұл осы заттардың плазмадағы деңгейінің уыттылыққа дейін жоғарылауымен көрініс бере алады. Осылайша, пациент әйелдерді ұзаққа созылатын уақыт кезеңі бойына мұқият бақылау және такролимус, фентанил, теofilлин және циклоспорин А дозаларын азайту қажет болуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

ОГЕ менопауза симптомдары әйелдің тіршілік сапасына елеулі ықпал ететін жағдайларда тағайындалады. Барлық пациент әйелдерге, кем дегенде, жылына бір рет қауіптер мен артықшылықтарды мұқият бағалау қажет. Күтілетін артықшылықтары болжамды қауіптерден елеулі асып кеткенше Фемостон® 1/10 қабылдау жалғасады.

Мерзімінен бұрын болған менопаузаны емдеу кезінде ОГЕ-мен байланысты қауіптерге қатысты растаулар шектеулі. Жас әйелдердегі төмен абсолютті қауіпке орай, олар үшін артықшылықтар мен қауіптер арақатынасы үлкендеу жастағы әйелдерге қарағанда аса жайлы болуы мүмкін.

Медициналық тексеру және бақылау.

ОГЕ бастау немесе қайта жаңғырту алдында толық медициналық және отбасылық анамнез жинастыру қажет. Медициналық тексеру (сүт бездері мен кіші жамбас ағзаларын тексеруді қоса) болжамды қарсы көрсетілімдері мен сақтану шараларын қадағалауды талап ететін жай-күйлерді анықтау мақсатында жүргізіледі. Фемостон® 1/10 препаратымен емделу кезінде динамикалық бақылау ұсынылады, зерттеу жиілігі мен сипаты әркімге жеке белгіленеді. Пациент әйелдер сүт бездеріндегі барлық өзгерістер жөнінде біліп отыруы тиіс, олар туралы емдеуші дәрігерге шұғыл хабарлауы тиіс. Арнайы зерттеулер, маммографияны қоса, клиникалық көрсетілімдерін ескерумен қабылданған скрининг нормаларына сәйкес жүргізіледі.

Бақылау талап етілетін жай-күйлер

Фемостон® 1/10-мен емделу кезінде, егер оларда төменде аталған жай-күйлер орын алса немесе бұрын болса, пациент әйелдер дәрігердің мұқият қадағалауында болуы тиіс:

- жатыр миомасы немесе эндометриоз
- тромбоэмболиялық жағдайлардың даму қаупі факторлары
- эстрогенге тәуелді ісіктердің қауіп факторлары (мысалы, туыстығы 1 дәрежедегі туыскандардағы сүт безі обыры)
- артериялық гипертензия
- бауыр аурулары (гепатоцеллюлярлы аденома)
- ангиопатиясы бар немесе онсыз қант диабеті
- өт-тас ауруы
- бас сақинасы немесе (ауыр) бас ауыру
- жүйелі қызыл жегі
- анамнездегі эндометрий гиперплазиясы
- эпилепсия
- бронх демікпесі
- отосклероз
- менингиома

Мұны осы жай-күйлердің айқындылығы жүктілік немесе осының алдындағы гормональді ем кезінде күшейе түскен пациент әйелдерге қолдануға болады. Фемостон® 1/10-мен емделгенде бұл жай-күйлердің жаңғыруы немесе едәуір айқындала түсуі мүмкін екенін ескеру қажет.

Емді дереу тоқтату себептері.

Фемостон® 1/10 қабылдау қарсы көрсетілімдер анықталғанда және мына жағдайларда тоқтатылу керек:

- сарғаю немесе бауыр функциясының бұзылуы
- артериялық қысымның елеулі көтерілуі
- бас сақинасына ұқсас бас ауырудың пайда болуы
- жүктілік

Эндометрий гиперплазиясы және обыры.

Эстрогендерді ұзақ уақыт қабылдағанда жатыры алынып тасталмаған әйелдерде эндометрий гиперплазиясы мен обырының қаупі артады. Моноэстрогенді ОГЕ препараттарын пайдаланушылар арасында эндометрий обыры қаупінің, пайдаланбайтындармен салыстырғанда, эстроген дозасы мен емдеу ұзақтығына қарай 2-ден 12 есеге дейін жоғарылауы білінеді. Эстроген қабылдауды тоқтатқан соң да қауіп 10 жыл бойына жоғары күйде қалады.

Прогестаген еміне циклдармен 28-күндік циклдың кемінде 12 күн немесе тұрақты эстроген-прогестаген біріктірілімін қосу жатыры алынып тасталмаған әйелдерде тек эстрогендермен ОГЕ алумен байланысты қауіптің жоғарылауына жол бермеуі мүмкін.

Емнің бастапқы бірнеше айында кейде құйылған қан кету және жағынды қан кету байқалады. Фемостон® 1/10 қабылдау кезіндегі құйылған қан кету немесе жағынды қан кету кезінде немесе емді тоқтатқаннан кейін себебін

анықтау үшін тексеру жүргізу қажет. Ол қауіпті үдерісті жоққа шығаруға арналған эндометрий биопсиясын қамтуы мүмкін.

Сүт безі обыры

Клиникалық және фармакологиялық-эпидемиологиялық зерттеулер нәтижелерінің қазіргі замандық деректеріне сай, ОГЕ үшін біріктірілген препараттар және, мүмкін, моноэстрогенді препараттар қабылдайтын әйелдерде СБО қаупі жоғары, әрі бұл шама ем ұзақтығына байланысты.

Құрамында эстроген+прогестаген біріктірілген препараттар

Рандомизацияланған плацебо-бақыланатын WHI зерттеуі және фармако-эпидемиологиялық зерттеулер ОГЕ үшін біріктірілген препараттар қабылдайтын әйелдерде СБО қаупінің артуын көрсетті, ол ем басталғаннан кейін 3 жылдан соң көрініс береді.

Құрамында эстроген бар препараттармен монотерапия

WHI зерттеуінде құрамында тек эстроген бар препараттар пайдаланған жатыры алынған әйелдерде СБО қаупінің жоғарылауы анықталмаған. Оқшауланған зерттеулерде біріктірілген препараттар қабылдаған әйелдердегіден көп төмен СБО қаупінің болымсыз жоғарылауы хабарланады. СБО қаупінің артуы емнің алғашқы бірнеше жылында байқалады, бірақ емді тоқтатқаннан кейін бірнеше жыл (көп дегенде 5 жыл) ішінде бастапқы деңгейіне оралады. ОГЕ үшін біріктірілген препараттар қабылдағанда маммографиялық бейнелену тығыздығы артады, бұл СБО рентгенологиялық диагностикасына теріс ықпал етуі мүмкін.

Аналық без обыры

Аналық без обырына шалдығу, СБО қарағанда, біршама сирек. Ауқымды метаталдау нәтижесінде алынған эпидемиологиялық деректер 5 жыл бойы қолданғанда байқалатын және қолдануды тоқтатқаннан кейін уақыт өте төмендейтін эстрогенмен монотерапия немесе ОГЕ ретінде эстрогенді прогестагенмен біріктірілімде қабылдайтын әйелдерде біршама жоғарғы қаупін көрсетті. WHI қамтылатын кейбір басқа зерттеулер біріктірілген ОГЕ препараттарын пайдалану дәл осындай немесе біршама аз қауіппен байланысты болуы мүмкін екенін растайды («Жағымсыз әсерлер» бөл.қар.).

Вена тромбозы

ОГЕ вена тромбозының (КТЭ), яғни аяқтың терең веналар тромбозы мен өкпе тромбозының 1.3-3 есе салыстырмалы даму қаупінің артуымен астасады. Осындай асқину ықтималдығы, кейінгілеріне қарағанда, емнің бірінші жылында жоғары.

Анамнезінде КТЭ бар немесе тромбофилиялық жай-күйлері диагностикаланған пациент әйелдерде КТЭ қаупі жоғары, ал ОГЕ бұл қауіпті арттыруы мүмкін. Сондықтан ОГЕ пациент әйелдердің осы тобында қарсы көрсетілімді.

КТЭ бойынша қауіп факторларына: эстрогендер пайдалану, егде жас, ауқымды хирургиялық операциялар, ұзаққа созылатын иммобилизация, ауыр дәрежелі семіздік (ДСИ 30 кг/м² аса), жүктілік және босанудан кейінгі кезең, жүйелі қызыл жегі және обыр жатады. Қазіргі таңда веналардың варикозды кеңеюінің КТЭ қауіп факторларына қатысы туралы бірыңғай пікір жоқ.

Пациент әйелдерде операциядан кейінгі кезеңде КТЭ болдырмау шараларын қабылдау қажет. Операциядан кейін ұзаққа созылатын иммобилизация болжанатын жағдайларда Фемостон® 1/10 қабылдауды, мүмкіндігінше, 4-6 апта бұрын тоқтату керек. Емдеуді қозғалыс белсенділігі толық қалпына келгеннен кейін ғана жаңғыртуға болады.

Анамнезінде КТЭ жоқ, бірақ туыстығы бірінші дәрежедегі туысқандарының анамнезінде жас кездерінде КТЭ болған әйелдер тромбофилия тұрғысынан тексерілуі тиіс. Бұл орайда скрининг кезінде қан ұю патологиясының барлық түрлері бірдей анықтала бермейтінін ескеру және әйелге ескерту керек. Егер отбасы мүшелерінде тромбофилиялық ақау (мысалы, антитромбин, протеин S немесе протеин C тапшылығы немесе ақаулар бірігуі) анықталса, ОГЕ қолдануға болмайды.

Антикоагулянтты ем қабылдайтын осы қауіп тобындағы пациент әйелдерге ОГЕ тағайындау қауіптері мен артықшылықтары арақатынасын мұқият бағалау талап етіледі.

Егер КТЭ Фемостон® 1/10 қабылдау аясында дамыса, емді тоқтата тұру керек. Пациент әйел болжамды КТЭ симптомдарының алғашқылары (аяқтардың ауырсынулы ісінуі, кеуденің кенеттен ауыруы, енгігу) пайда болғанда емдеуші дәрігерге дереу қаралу керектігін білуі тиіс.

Ишемиялық жүрек ауруы (ИЖА).

Рандомизацияланған клиникалық зерттеулерде ИЖА бар немесе онсыз әйелдерді миокард инфарктісінің дамуынан қорғайтын ОГЕ (тек эстрогендермен немесе прогестагендермен біріктірілімде) пайдасына дәлелдер алынбаған.

Құрамында эстроген+прогестаген біріктірілген препараттар

ОГЕ үшін біріктірілген препараттармен емделу кезеңінде ИЖА салыстырмалы қауіпі аздап жоғарылайды. ИЖА абсолютті даму қауіпі едәуір шамада жасқа байланысты екендіктен, біріктірілген ОГЕ препараттарын алатын әйелдердегі ИЖА қосымша жағдайлар жиілігі менопауза басталуына жақын жастағы дені сау әйелдер тобында өте төмен және жас ұлғаюымен артады.

Құрамында эстроген бар препараттармен монотерапия

Рандомизацияланған зерттеулер деректері бойынша, монотерапияда эстрогендер алатын жатыры алынған әйелдерде ИЖА қауіпі жоғарыламайды.

Ишемиялық инсульт.

Біріктірілген препараттармен немесе тек эстрогенмен ОГЕ кезінде дені сау әйелдерде ишемиялық инсульт қауіпі 1.5 есе артады. Салыстырмалы қауіп жас шамасына немесе менопауза өтіліне байланысты емес. Алайда ишемиялық инсульт қауіпінің жасқа байланысты екені белгілі, сондықтан ОГЕ қабылдайтын әйелдерде инсульт қауіпі жас ұлғаюымен артады.

Басқа да жай-күйлер

Эстрогендер сұйықтық іркілісіне ықпал етеді, сондықтан жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациент әйелдер мұқият қадағалауды қажет етеді.

Гипертриглицеридемиясы бар әйелдер эстрогендермен орын басу емі немесе біріктірілген ОГЕ кезінде мұқият қадағалауды қажет етеді, өйткені панкреатит дамуына әкелген қан плазмасындағы триглицеридтердің елеулі жоғарылауы жөнінде сирек хабарламалар бар.

Эстрогендер тиреоид-байланыстырушы глобулин (ТБГ) деңгейін арттырады, бұл йод ақуызымен байланысқан Т4 немесе Т3 деңгейімен өлшенетін айналымдағы тиреоидты гормонның жалпы деңгейін жоғарылатады. Трийодтиронин (Т3) сіңіру деңгейі төмендейді, бұл ТБГ концентрациясының жоғарылауын көрсетеді. Бос күйдегі Т4 және Т3 деңгейлері өзгермейді.

Басқа байланыстырушы протеиндер, мысалы, кортикоид-байланыстырғыш глобулин, жыныс гормондарын байланыстыратын глобулин деңгейлері жоғарылауы мүмкін, бұл айналымдағы кортикостероидты және жыныс гормондары деңгейін тиісінше арттырады. Бос немесе биологиялық белсенді гормондар концентрациялары өзгермейді. Сонымен бірге, плазманың басқа протеиндерінің (ангиотензин/ренин субстраты, α-1-антитрипсин, церулоплазмин) деңгейлері жоғарылауы мүмкін.

ОГЕ когнитивтік функцияны жақсартпайды. ОГЕ бастаған жасы 65-тен асқан әйелдерде деменция қаупі болуы мүмкін.

Сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза сіңуінің бұзылуы бар науқастар Фемостон® 1/10 қабылдамауы тиіс.

Фемостон® 1/10 ұрықтануға қарсы дәрі емес.

Жүктілік және лактация

Жүктілік кезінде Фемостон® 1/10 қолдану көрсетілмеген. Егер Фемостон® 1/10 қабылдау аясында жүктілік басталса, емді дереу тоқтату керек. Эстрогендер мен прогестагендердің біріккен композицияларының шаранаға кездейсоқ ықпалына қатысты эпидемиологиялық зерттеулердің көпшілігінің нәтижелері тератогенді және фетоцитты әсердің жоқтығын растайды. Фемостонды 1/10 жүктілерге қабылдау туралы қолда бар деректер шектеулі. Бала емізу кезеңінде Фемостон® 1/10 қолдануға болмайды.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Автокөлік және қозғалмалы механизмдер басқару кезінде Фемостон® 1/10 ықпал етпейді немесе ықпалы төмен.

Артық дозалануы

Эстрадиол мен дидрогестеронның уыттылығы төмен дәрежеде. *Симптомдары:* жүрек айну, құсу, сүт бездерінің ауырсынуы, ұйқышылдық, бас айналуы, іштің ауыруы, сылбырлық/қажу және тоқтатудан болатын қан кету сияқты препараттың жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін.

Емі: симптоматикалық. Спецификалық ем қажет болу ықтималдығы аз. Арнайы антидоты жоқ. Осы ақпарат балаларға қатысты да қолдануға болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

28 таблеткадан (құрамында 1 мг эстрадиол бар ақ түсті 14 таблетка және құрамында 1 мг эстрадиол мен 10 мг дидрогестерон бар сұр түсті 14 таблетка) поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған. 1 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

30°С-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., Ольст, Нидерланды
Веервег 12, 8121 АА

Тіркеу куәлігінің иесі

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы.

«Абботт Қазақстан» ЖШС

050060 Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,

Ходжанов көшесі 92, кеңсе 90

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com