

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

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

Торговое название

Фемостон® 1/5

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

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

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

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

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ G03FA14

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Эстрадиол

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

Эстрадиол 1 мг

	E2	E1	E1S
C _{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 можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Приблизительно 98-99% дозы эстрадиола связываются с белками плазмы, из которых приблизительно 30-52 % с альбумином и приблизительно 46-69 % с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

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

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

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

Дидрогестерон

Абсорбция. После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (T_{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 5 мг.

Дидрогестерон 5 мг

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

Распределение. При стабильной концентрации дидрогестерона при внутривенном введении объем распределения около 1400 л. Дидрогестерон и ДГД связываются с протеинами плазмы крови более, чем на 90%.

Метаболизм. После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20- α -дигидродидрогестерона (ДГД) достигает пика примерно через 1.5 часа после приема дозы. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем дидрогестерона. Отношения AUC (площади под кривой) и C_{max} (максимальной концентрации) ДГД и дидрогестерона составляют примерно 40 и 25, соответственно. Период полувыведения дидрогестерона и ДГД составляет в среднем 5–7 часов и 14–17 часов, соответственно. Общей особенностью всех метаболитов является то, что конфигурация родительского соединения 4,6-диен-3-она остается неизменной и отсутствие 17-альфа-гидроксилирования. Это объясняет отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Элиминация. После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс плазмы 6.4 л/мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 часа. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

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

Фармакодинамика

Эстрадиол

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

Дидрогестерон

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

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

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

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

Предупреждение остеопороза:

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

Фемостон[®] 1/5 предупреждает потерю костной массы в период постменопаузы.

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

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

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

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

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

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

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

Пожилые. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

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

Побочные действия

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

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

Очень часто ($\geq 1/100$)

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

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$):

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

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

- увеличение размеров миомы матки

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

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

инфаркт миокарда

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

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

Риск рака молочной железы (РМЖ)

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

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

Величина риска зависит от продолжительности лечения.

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

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

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

Рак эндометрия (РЭ)

Женщины в постменопаузе с не удаленной маткой

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

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

Рак яичника

Применение ЗГТ только эстрогеном или комбинированная ЗГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалась незначительным повышением риска диагностированного рака яичников. Данные метаанализа 52 эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время ЗГТ по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали ЗГТ (отношение риска 1.43, 95% ДИ 1.31-1.56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших ЗГТ в течение 5 лет, это привело приблизительно к одному

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

Риск венозной тромбоэмболии

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

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

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ
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

CCDS SOLID1000323709 v8.0

ферменты печени системы цитохрома P450, например, 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. К ним относятся противосудорожные (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробные (рифампицин, рибавирин, невирапин, 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 1/5 продолжают, пока ожидаемые преимущества значительно превышают возможные риски.

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

Медицинское обследование и наблюдение.

Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез. Медицинский осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза) проводят с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения препаратом Фемостон® 1/5 рекомендуется динамическое наблюдение, частоту и характер исследований определяют индивидуально. Пациентки должны знать, что обо всех изменениях в молочных железах они должны незамедлительно сообщать их лечащему врачу. Специальные исследования, включая

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

Состояния, требующие наблюдения

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

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

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

Причины немедленного прекращения терапии.

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

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

Гиперплазия и рак эндометрия.

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

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

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

Рак молочной железы.

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

Комбинированные препараты, содержащие эстроген+прогестаген

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

Монотерапия эстроген-содержащими препаратами

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

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

Рак яичника

Заболеваемость раком яичника намного реже, чем РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные в результате обширного метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, применяющих монотерапию эстрогеном или эстрогеном в комбинации с прогестагеном в качестве ЗГТ, который проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения применения. Некоторые другие исследования, включая WHI, свидетельствуют, что использование комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же, или несколько меньшим риском (см. раздел «Побочные действия»).

Венозная тромбоэмболия.

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

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

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

К факторам риска по ВТЭ относят: прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительную иммобилизацию, ожирение тяжелой степени (ИМТ более 30 кг/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 1/5, по возможности, за 4-6 недель. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

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

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

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

Если ВТЭ развилась на фоне приема Фемостона 1/5, следует приостановить лечение. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС).

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

Комбинированные препараты, содержащие эстроген+прогестаген

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

Монотерапия эстроген-содержащими препаратами

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

Ишемический инсульт.

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

Другие состояния

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

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

Эстрогены повышают уровень тиреоид-связывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общего уровня циркулирующего тиреоидного гормона, который измеряется по уровню связанного с белком йода, Т4 и Т3. Уровень поглощения трийодтиронина (Т3) снижается, что указывает на повышение концентрации ТСГ. Уровни свободных Т4 или Т3 не изменяются. Могут повышаться уровни других связывающих протеинов, например, кортикоид-связывающего глобулина, глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровня циркулирующих кортикостероидных и половых гормонов, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Также могут повышаться уровни других протеинов плазмы (субстрата ангиотензин/ренин, 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® 1/5.

Фемостон® 1/5 не является противозачаточным средством.

Беременность и лактация

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

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

Передозировка

Эстрадиол и дидрогестерон обладают низкой степенью токсичности.

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

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

Форма выпуска и упаковка

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по окончании срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Эбботт Байолоджикалз Б.В., Ольст, Нидерланды

Веервег 12, 8121 АА

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Веесп, Нидерланды

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

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 Республика Казахстан, г. Алматы,

CCDS SOLID1000323709 v8.0

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

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 ж. «01» қазан
№N023928 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты
медициналық қолдану жөніндегі
нұсқаулық
Фемостон® 1/5**

Саудалық атауы
Фемостон® 1/5

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: 1.03 мг эстрадиол гемигидраты

(1.00 мг эстрадиолға баламалы), 5 мг дидрогестерон,

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гипромеллоза (НРМС 2910), жүгері крахмалы, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты

қабық құрамы: Қызғылт сары 1 (гипромеллоза (НРМС 2910), макрогол 400, титанның қостотығы E171, темірдің сары тотығы E172, темірдің қызыл тотығы E172)

Сипаттамасы

Таблетканың бір жағында «379» өрнегі бар, дөңгелек, екі беті дөңес, қызғылт сары - қызғылт түсті қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Жыныс гормондары және жыныс жүйесінің модуляторлары. Біріктірілген прогестагендер мен эстрогендер. Прогестагендер және эстрогендер (бекітілген біріктірілім). Дидрогестерон және эстрогендер
АТХ коды G03FA14

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Эстрадиол

Сіңірілуі. Эстрадиол сіңуі бөлшектерінің өлшеміне байланысты, микрондалған эстрадиол асқазан-ішек жолынан тез сіңеді. Төменде 1 мг эстрадиол дозасына арналған тұрақты күйдегі эстрадиол (E2), эстрон (E1) мен эстрон сульфатының (E1S) 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. Эстрогенді байланысқан түрде де, бос күйінде де табуға болады. Эстрадиол дозасының 98-99% шамасы плазма ақуыздарымен, оның 30-52% шамасы альбуминмен және 46-69% шамасы жыныстық гормондарды байланыстырушы глобулинмен (ЖГБГ) байланысады.

Метаболизмі. Препаратты ішке қабылдаудан кейін эстрадиол тез метаболизденеді. Негізгі конъюгацияланбаған және конъюгацияланған метаболиттері – эстрон және эстрон сульфаты. Бұл метаболиттердің өздері де, эстрадиолға айналудан кейін де эстрогендік белсенділік таныта алады. Эстрон сульфаты бауыр ішінде метаболизмге ұшырауы мүмкін.

Элиминациясы. 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® 1/5 таблеткаларын күнделікті ішке қабылдағанда эстрадиол тұрақты концентрациясына 5 күн қабылдаудан кейін, көбінесе 8-11 күндерге қарай жетеді.

Дидрогестерон

Сіңірілуі. Ішке қабылдаудан 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 тұсында дидрогестерон абсолютті биожетімділігі (вена ішіне 7.8 мг салыстырғанда) 28% құрайды.

Кестеде 5 мг дозадағы дидрогестеронға арналған тұрақты күйдегі дидрогестерон (Д) мен дигидродидрогестерон (ДГД) фармакокинетикалық параметрлерінің орташа мәндері берілген:

Дидрогестерон 5 мг

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

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

Метаболизмі. Дидрогестерон ішке қабылдаудан кейін ДГД-ге тез метаболизденеді. Негізгі метаболиті – 20- α -дигидродидрогестерон (ДГД) концентрациясы дозаны қабылдаудан кейін шамамен 1.5 сағаттан соң жоғары шегіне жетеді. Қан плазмасындағы ДГД концентрациясы дидрогестероннан едәуір жоғары. ДГД және 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. Бұл дигидрогестеронның эстрогендік және андрогендік әсерлерінің болмауымен түсіндіріледі

Элиминациясы. Таңбаланған дидрогестерон ішке қабылдаудан кейін, орта есеппен, 63% дозасы несеппен шығарылады. Плазманың жалпы клиренсі 6.4 л/мин. Дидрогестерон 72 сағат өткенде толық шығарылады. ДГД көбінесе глюкурон қышқылының конъюгаты түрінде несеппен шығарылады.

Дозаға және уақытқа тәуелділік. Фармакокинетикасы 2.5 мг-ден 10 мг дейінгі аралықта бір рет те, көп рет те дозалану кезінде дозаға байланысты сипатта болады. Бір реттік және көп реттік дозаларының кинетикасын салыстыру Д және ДГД фармакокинетикасының дозаны қайта қабылдау нәтижесінде өзгермейтінін көрсетеді. Тұрақты концентрациясына 3 күн емделуден кейін жетеді.

Фармакодинамикасы

Эстрадиол

Фемостон[®] 1/5 белсенді ингредиенті – 17- β эстрадиол химиялық және биологиялық тұрғыда эндогенді адам эстрадиолына сәйкесті. Ол менопаузадағы әйелдерде жоғалған эстрогендер өнімін алмастырады және менопаузальық симптомдарды жеңілдетеді. Эстрогендер менопауза немесе овариэктомия салдарынан сүйек тінін жоғалтудан сақтандырады.

Дидрогестерон

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

Эстроген тапшылығы симптомдарын және дисфункциялық жатырлық қан кетулерді емдеудегі Фемостон[®] 1/5 тиімділігі (клиникалық зерттеулер деректері бойынша):

Аменорея 10-12 ай бақылау кезеңінің ішінде әйелдерді 88%-да байқалды. Жүйесіз қан кетулер және/немесе жағынды бөліністер емнің бастапқы 3

айында әйелдердің 15%-да және 10-12 ай емделу барысында 12%-да байқалған. Климактериялық симптомдардың жеңілдеуі емнің алғашқы апталарында басталады.

Остеопороздан сақтану:

Менопаузадағы эстроген тапшылығы әйел организмінде сүйек тінінің жоғалуына және сүйек салмағының кемуіне ықпал етеді. Эстрогендердің сүйек тіні салмағына әсері дозаға тәуелді. Қорғаныс әсері ем қанша уақыт созылса, сонша ұзақ жалғасады. ОГЕ тоқтатылған соң сүйек тінінің кемуі эстрогендер қабылдамаған әйелдердегідей жылдамдықпен жүреді. Қазіргі замандық деректерге сай, құрамында прогестеронмен біріктірілген эстрогендер бар немесе онсыз орын басушы гормональді ем препараттары дені сау әйелдерде ортан жіліктің, омыртқа бағандарының және басқа остеопорозға ұшыраған сүйектердің сыну қаупін төмендетеді. Сүйек тіні тығыздығы төмен және/немесе остеопорозы анықталған әйелдердегі сынулардың алдын алуда ОГЕ маңызы зор, бірақ бұл деректер шектеулі.

Фемостон[®] 1/5 менопаузадан кейінгі кезеңде сүйек салмағын жоғалтудан сақтандырады.

1 жыл емделуден кейін бел омыртқа аумағындағы СМТ (сүйектің минералдық тығыздығы) $4,0 \pm 3,4\%$ (орташа мәні \pm стандартты ауытқу) артты. Зерттелушілердің 90%-да СМТ жоғарылаған немесе бұрынғы деңгейде қалған Фемостон[®] 1/5 ортан жіліктегі СМТ қатысты тиімді болды. 1 жыл емделуден кейін СМТ жоғарылауы, орта есеппен, сан мойыны аумағында $1,5 \pm 4,5\%$ және ұршық аумағында $3,7 \pm 6,0\%$ және Вард үшбұрышы аумағында $2,1 \pm 7,2\%$ құрады. Ортан жіліктің 3 аумағында СМТ көрсеткіштері бұрынғы деңгейде болған немесе Фемостон[®] 1/5 қабылдаған соң жоғарылаған әйелдердің үлесі, тиісінше, 71%, 66% және 81% құрады.

Қолданылуы

- менопаузадан кейінгі кезеңдегі әйелдерде эстрогендер тапшылығы симптомдарының орын басушы гормональді емінде (соңғы етеккірден кейін кемінде 12 ай өткен соң)
- остеопорозды емдеуге арналған дәрілік заттардың жақпаушылығында немесе қарсы көрсетілімдерінде менопаузадан кейінгі кезеңдегі сыну қаупі жоғары әйелдерде остеопороздың алдын алуда

Қолдану тәсілі және дозалары

Фемостон[®] 1/5 үздіксіз қабылдауға арналған эстроген мен прогестаген біріктірілімі түрінде болады. Фемостон[®] 1/5 ас ішуге байланыссыз, 28 күндік цикл бойы күніне 1 таблеткадан (дұрысы – тәуліктің белгілі бір мезгілінде) ішке қабылданады. Циклдар арасында үзіліс жасалмайды.

Менопауза симптомдарын емдеу үшін емнің басында да, оны жалғастыру үшін де гормондардың ең аз дозаларын және мүмкіндігінше ұзаққа созылмайтындай уақыт кезеңінде пайдаланады. Үзіліссіз біріктірілген емдеу режимі менопаузаның басталу уақытына және симптомдар ауырлығына қарай Фемостон[®] 1/5-тен басталады.

Циклдық (немесе бірізді) режимге арналған басқа эстроген-прогестаген препаратынан ауысқанда ағымдағы 28 күндік цикл қабылдауды аяқтап, артынша циклдар арасында үзіліс жасамастан Фемостон® 1/5 қабылдауды бастау керек. Үзіліссіз режим үшін біріктірілген эстроген-гестаген препаратынан ауысқанда пациент әйелдер Фемостон® 1/5 қабылдауды кез келген күні бастай алады.

Егер әйел таблетканы уақытында қабылдауды ұмытса, оны тиісті қабылдау сәтінен бастап 12 сағат ішінде қабылдау керек. Егер қабылдануы тиіс сәттен 12 сағаттан көп уақыт өтіп кетсе, онда «ұмыт қалған» таблетканы қабылдауға болмайды, ал келесі таблетканы әдеттегі уақытта қабылдау керек. Өткізіп алғанның орнын толтыру үшін қосарлы дозасын қабылдауға болмайды. Таблетка қабылдауды өткізіп алу «құйылған» қан кету ықтималдығын арттыруы мүмкін.

Егде жастағылар. 65 жастан асқан әйелдерді емдеу тәжірибесі шектеулі.

Балалар және жасөспірімдер. Балалар және жасөспірімдерде Фемостон® 1/5 қабылдау көрсетілімдері жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулерде бәрінен жиі хабарланған 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
- белдің 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 секреция
- астениялық жай-күйлер (астения, қажу, жайсыздану), шеткері ісінулер
- дене салмағын қосу

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

- жатыр миомасы көлемдерінің ұлғаюы
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- либидо өзгерістері

- вена тромбозы, артериялық гипертензия, шеткері тамырлар аурулары, веналардың варикозды кеңеюі
- бауыр функциясының кейде сарғаюмен, астениямен немесе іштің жайсыздануымен және ауыруымен қатар жүретін бұзылуы, өт қалтасы функциясының бұзылуы
- сүт бездері көлемінің ұлғаюы, етеккір алдындағы синдром
- дене салмағының кемуі
- цистит тәрізді синдром
- диспепсия

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

миокард инфарктісі

- ангионевроздық ісіну, тамыр пурпурасы, түйінді эритема*, емді тоқтатудан кейін сақталуы мүмкін хлоазма немесе мелазма
- гемолиттік анемия *
- менингиома *
- мөлдір қабық қисықтығының ұлғаюы *, жанаспалы линзалар жақпаушылығы *, инсульт *
- аяқтардың құрысуы *

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

Сүт безі обырының (СБО) қаупі

Құрамында біріктірілген эстроген-прогестаген бар препараттарды 5 жыл бойы және одан көп қабылдайтын әйелдерде СБО қаупі 2 есеге дейін жоғары.

Эстрогенмен ғана ОГЕ алған әйелдерде қауіптің кез келген жоғарылауы эстроген-прогестагенмен біріктірілген ОГЕ алған әйелдермен салыстырғанда азырақ 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 кейін күтілетін СБО қаупі.

Жасы	5 жыл бойы ешқашан ОГЕ қабылдамаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны ¹	Қауіптер қатынасы және 95% СА#	5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған (95% СА) 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны
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 ауруына шалдығу Еуропа елдерінде ерекшеленетіндіктен, СБО қосымша жағдайларының саны да пропорционал өзгеріп отырады.

1 – дамыған елдердегі ауруға шалдығу есебінен.

US WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – ОГЕ пайдаланған 5 жылдан кейінгі СБО қосымша қаупі

Жасы	5 жыл бойына плацебо қабылдаған 1000 әйелге шаққанда ауруға шалдығу	Қауіптер қатынасы және 95% СА	5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны (95% СА)
	Құрамында эстроген бар препараттар (конъюгацияланған жылқы эстрогендері)		
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6 – 0) ²
	Эстроген + прогестаген (конъюгацияланған жылқы эстрогендері және медроксипрогестерон ацетаты)*		
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0 - 9)
* Талдау зерттеуге қосылғанша ешқашан ОГЕ қабылдамаған әйелдермен шектелгенде емнің алғашқы 5 жылында қауіп жоғарылауы болмаған: 5 жылдан кейін қауіп ешқашан ОГЕ қабылдамағандардан жоғары болды. 2 – WHI зерттеуіндегі СБО қаупінің жоғарылауы анықталмаған жатыры алынған әйелдер тобы.			

Эндо метрий обыры (ЭО)

Менопаузадан кейінгі жатыры алынбаған әйелдер

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

Кемінде 12 күндік цикл кезінде эстрогендермен монотерапияға прогестагендер қосу бұл жоғары қауіпті едәуір қысқартады. MWS зерттеуінде біріктірілген ОГЕ режимдерін (циклдық немесе үздіксіз) 5 жыл бойы қолдану эндо метрий обырының қаупін арттырмаған, салыстырмалы қауіп – 1 (0.8 – 1.2)).

Аналық без обыры

Тек эстрогенмен ОГЕ немесе эстрогенмен және прогестагенмен біріктірілген ОГЕ қолдану диагностикаланған аналық без обыры қаупінің болымсыз артуымен қатар жүрді. Эпидемиологиялық 52 зерттеудің метаталдау деректері қазіргі уақытта ОГЕ пайдаланатын әйелдерде аналық бездер обырының, ешқашан ОГЕ пайдаланбаған әйелдермен салыстырғанда, жоғары даму қаупін көрсетеді (қауіп қатынасы 1.43, 95% СА 1.31-1.56). Бұл 5 жыл бойы ОГЕ қабылдаған 50-ден 54 жасқа дейінгі әйелдер үшін 2000 пациент әйелде шамамен бір қосымша жағдай болуына әкелді. ОГЕ қабылдамаған 50-ден 54 жасқа дейінгі әйелдерде 2000 әйелдің шамамен екеуінде 5 жыл ішінде аналық бездер обыры диагностикаланды.

Веналық тромбоз эмболия қатері

ОГЕ кезінде веналық тромбоз эмболияның (ВТЭ) салыстырмалы қаупі, яғни аяқтың терең веналарының немесе өкпе артериясының тромбоздары 1.3-3.0 есе жоғарылайды. Ондай асқыну ОГЕ бірінші жылында, кейінгі

жылдарға қарағанда, аса ықтимал. WHI зерттеу нәтижелері төменде берілген:

WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – OGE пайдаланылған 5 жылдан кейінгі ВТЭ қосымша қауіпі.

Жасы	5 жыл бойы плацебо қабылдаған 1000 әйелге келетін ауруға шалдығу	Қауіптер қатынасы және 95% СА	OGE қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны
	Ішу арқылы қабылданатын құрамында эстроген бар препараттар ³		
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3–10)
	Ішу арқылы қабылданатын эстроген + прогестаген		
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

³ Анамнезінде гистерэктомиясы бар әйелдер қатысқан зерттеу

Ишемиялық жүрек ауруы қауіпі жасы 60-тан асқан біріктірілген OGE пайдаланушылар тобында мардымсыз жоғары.

Ишемиялық инсульт (ИИ) қауіпі. Моноэстрогенді және біріктірілген OGE препараттарын қабылдау ишемиялық инсульттің салыстырмалы даму қауіпінің 1.5 есеге дейін артуымен байланыстырылады. Геморрагиялық инсульт қауіпі OGE кезінде жоғарыламайды.

Салыстырмалы қауіп жас шамасына немесе OGE ұзақтығына байланысты емес, бірақ бастапқы қауіп жасқа көп байланысты екендіктен, қорытындысында инсульт қауіпі OGE-дегі әйелдерде жас ұлғаюымен артады.

WHI study (Әйелдер Денсаулығын Зерттеу Бастамасы) – OGE пайдаланылған 5 жылдан кейінгі ИИ⁴ қосымша қауіпі

Жасы	5 жыл бойы плацебо қабылдаған 1000 әйелге келетін ауруға шалдығу	Қауіптер қатынасы және 95% СА	5 жыл бойы OGE қабылдаған 1000 әйелге қосымша жағдайлар саны
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

⁴ ишемиялық және геморрагиялық инсульттер бөлінбеген

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

- эндометрий обыры, аналық без обыры сияқты эстрогенге тәуелді қатерсіз және қатерлі жаңа түзілімдер
- прогестагенге тәуелді ісік көлемінің ұлғаюы (мысалы, менингиомалар)
- гемолиздік анемия
- жүйелі қызыл жегі
- гипертриглицеридемия
- ықтималды деменция, хорей, эпилепсия өршуі
- кератоконус күшеюі, жанаспалы линзалар жақпаушылығы
- артериялық тромбоэмболия
- панкреатит (гипертриглицеридемиясы бар әйелдерде)

- мультиформалы эритема, түйінді эритема, тамыр пурпурасы, препаратты тоқтатудан кейін қалуы мүмкін хлоазма немесе мелазма
- балтыр бұлшықеттерінің түйілуі
- несепті ұстай алмау
- сүт безі тіндерінің 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 қатерлі ісіктер (мысалы, эндометрий обыры)
- диагностикаланған немесе күдік тудыратын простагенге тәуелді жаңа түзілімдер (соның ішінде, менингиома)
- этиологиясы түсініксіз жыныс жолдарынан қан кету
- бақыланбайтын эндометрий гиперплазиясы
- қазіргі уақыттағы немесе анамнездегі веналық тромбоэмболия (терең веналар тромбозы немесе өкпе тамырлары тромбоэмболиясы)
- диагностикаланған тромбофилиялық бұзылыстар (протеин С, протеин S немесе антитромбин тапшылығы)
- қазіргі уақыттағы белсенді немесе бұрын таяу арада болған артериялық тромбоэмболия (мысалы, стенокардия, миокард инфарктісі)
- бауыр тестілерінің қалыпқа түсуіне дейінгі (немесе анамнездегі) бауырдың бұрыннан бар жедел немесе созылмалы белсенді аурулары
- порфирия
- анықталған немесе жорамалды жүктілік және бала емізу кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі 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 прогестагендер метаболизмі жоғарылауы мүмкін. Оларға құрысуға қарсы (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) және инфекцияға қарсы (рифампицин, рибавирин, невирапин, эфавиренез) препараттар жатады.

Ритонавир мен нелфинавир, СУР450 3А4, А5, А7 қуатты тежегіштері ретінде белгілі болса да, стероидты гормондармен бір мезгілде қолданылғанда олардың метаболизмін күшейте алады.

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 препарат тиімділігінің төмендеуімен және етеккірге ұқсас реакция сипатының өзгеруімен 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 білінуі мүмкін. Осылайша, пациент әйелдерді ұзаққа созылатын уақыт кезені бойына мұқият бақылап, такролимус, фентанил, теofilлин және циклоспорин А дозаларын азайту қажет болуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

ОГЕ менопауза симптомдары әйелдің тіршілік сапасына елеулі ықпал ететін жағдайларда тағайындалады. Пациент әйелдердің бәріне, кем дегенде, жылына бір рет қауіптер мен артықшылықтарды мұқият бағалау қажет. Күтілетін артықшылықтары болжамды қауіптерден едәуір асып кеткенше Фемостон® 1/5 қабылдау жалғасады.

Мерзімінен бұрын болған менопаузаны емдеуде ОГЕ-мен байланысты қауіптерге қатысты растаулар шектеулі. Алайда, жас әйелдердегі төмен абсолютті қауіпке орай, олар үшін артықшылықтар мен қауіптер арақатынасы үлкендеу жастағыларға қарағанда аса қолайлы болуы мүмкін.

Медициналық тексеру және бақылау.

ОГЕ бастау немесе жаңғырту алдында толық медициналық және отбасылық анамнез жинау қажет. Медициналық тексеру (сүт бездері мен кіші жамбас ағзаларын тексеруді қоса) болжамды қарсы көрсетілімдері мен алдын ала сақтану шараларын қадағалауды талап ететін жай-күйлерді анықтау мақсатында өткізіледі. Фемостон® 1/5 препаратымен емделу кезінде динамикалық бақылау ұсынылады, зерттеу жиілігі мен сипаты әркімге жеке белгіленеді. Пациент әйелдер сүт бездеріндегі барлық өзгерістер жөнінде білуі 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® 1/5-пен емделу кезінде, егер оларда төменде аталған жай-күйлер орын алса немесе бұрын болса, пациент әйелдер дәрігердің мұқият қадағалауында болуы тиіс:

- жатыр миомасы немесе эндометриоз
- тромбоздылық жағдайларды дамытатын қауіп факторлары
- эстрогенге тәуелді ісіктердің қауіп факторлары (мысалы, туыстардағы 1 дәрежедегі сүт безі обыры)
- артериялық гипертензия
- бауыр аурулары (гепатоцеллюлярлы аденома)
- ангиопатиямен немесе онсыз қант диабеті
- өт-тас ауруы
- бас сақинасы немесе (ауыр) бас ауыру
- жүйелі қызыл жегі
- анамнездегі эндометрий гиперплазиясы
- эпилепсия
- бронх демікпесі
- атеросклероз
- менингиома.

Бұл осы жай-күйлердің айқындылығы жүктілік немесе осының алдындағы гормональді ем кезінде күшейе түскен пациент әйелдерге қолданылады. Фемостон® 1/5-пен емделгенде бұл жай-күйлердің жаңғыруы немесе едәуір айқындала түсуі мүмкін екенін ескеру қажет.

Емді дереу тоқтату себептері.

Фемостон® 1/5 қабылдау қарсы көрсетілімдер анықталғанда және мына жағдайларда тоқтатылу керек:

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

Эндометрий гиперплазиясы және обыры.

Жатырын алып тастаған әйелдерде эстрогендерді ұзақ уақыт қабылдағанда эндометрий гиперплазиясы мен обырының қауіпі артады. Моноэстрогенді ОГЕ препараттарын пайдаланушылар арасында эндометрий обыры қауіпінің, пайдаланбайтындармен салыстырғанда, эстроген дозасы мен емдеу ұзақтығына қарай 2-ден 12 есеге дейін артуы білінеді. Эстроген қабылдауды тоқтатқан соң да қауіп 10 жыл бойы жоғары күйде қалады.

Жатыры алынбаған әйелдерде прогестагенді 28 күндік цикл барысында 12 күннен кем емес циклмен немесе тұрақты түрде эстроген-прогестаген біріктірілімінде емге қосу тек эстрогендермен ОГЕ алумен байланысты қауіп артуын болдырмауы мүмкін.

Емнің бастапқы бірнеше айында кейде құйылған қан кету және жағынды қан кету байқалады. Фемостон® 1/5 қабылдау кезіндегі немесе емді тоқтатудан кейінгі құйылған қан кету немесе жағынды қан кету кезінде себебін анықтау үшін тексеру жүргізу қажет. Ол қатерлі үдерісті жоққа шығаруға арналған эндометрий биопсиясын қамтуы мүмкін.

Сүт безі обыры.

Клиникалық және фармако-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 бар біріктірілген препараттар

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

Құрамында эстроген бар препараттармен монотерапия

WHI зерттеуінде құрамында тек эстроген бар препараттар пайдаланған жатырын алып тастаған әйелдерде СБО қаупінің артуы анықталмаған, оқшауланған зерттеулерде біріктірілген препараттар қабылдаған әйелдердегіден көп төмен СБО қаупінің болымсыз жоғарылауы хабарланады.

СБО қаупінің артуы емнің алғашқы бірнеше жылында байқалады, бірақ емді тоқтатудан кейін бірнеше жыл (көп дегенде 5 жыл) ішінде бастапқы деңгейіне оралады. ОГЕ біріктірілген препараттарын қабылдағанда маммографиялық бейнелеу 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 ОГЕ ретінде эстрогенді монотерапияда немесе эстрогенді прогестагенмен біріктірілімде қолданатын әйелдерде қауіптің біршама жоғары екенін көрсетті, ол қолданған 5 жыл ішінде көрініс береді және қолдануды тоқтатқан соң уақыт өте келе азаяды. WHI қамтылатын кейбір басқа зерттеулер біріктірілген ОГЕ препараттарын пайдаланудың дәл осындай немесе біршама аз қауіппен байланысты болуы мүмкін екенін айғақтайды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Веналық тромбоэмболия.

ОГЕ веналық тромбоэмболияның (ВТЭ), яғни аяқтың терең веналар тромбозы мен өкпе тромбоэмболиясының 1,3-3 есе салыстырмалы даму қаупінің артуымен астасады. Осындай асқыну ықтималдығы, кейінгілеріне қарағанда, емнің бірінші жылында жоғары.

Анамнезінде ВТЭ немесе диагностикаланған тромбофилиялық жайкүйлері бар пациент әйелдерде ВТЭ қаупі жоғары, ал ОГЕ бұл қауіпті арттыруы мүмкін. Сондықтан ОГЕ пациент әйелдердің осы тобында қарсы көрсетілімді.

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

Пациент әйелдерде операциядан кейінгі кезеңде ВТЭ болдырмау шараларын қабылдау қажет. Операциядан кейінгі иммобилизацияның

ұзаққа созылуы болжанатын жағдайларда Фемостон® 1/5 қабылдауды, мүмкіндігінше, 4-6 апта бұрын тоқтата тұру керек. Емдеуді қозғалыс белсенділігі толық қалыпқа келген соң ғана жаңғыртуға болады.

Анамнезінде ВТЭ жоқ, бірақ туыстығы бірінші дәрежедегі туысқандар анамнезінде жас кезінде ВТЭ 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 қарсы көрсетілімді.

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

Егер ВТЭ Фемостон® 1/5 қабылдау аясында дамыса, емді тоқтата тұру керек. Пациент әйел болжамды ВТЭ симптомдарының алғашқылары (аяқтардың ауырсынулы ісінуі, кеуденің кенеттен ауыруы, еңтігу) білінгенде емдеуші дәрігерге дереу қаралу керектігін білуі тиіс.

Ишемиялық жүрек ауруы (ИЖА).

Рандомизацияланған клиникалық зерттеулерде ИЖА бар немесе онсыз әйелдерде миокард инфарктісі дамуынан қорғайтын ОГЕ (эстрогендермен ғана немесе прогестагендермен біріктірілімде) пайдасына дәлелдер алынбаған.

Құрамында эстроген+прогестаген бар біріктірілген препараттар

ОГЕ үшін біріктірілген препараттармен емделу кезеңінде ИЖА салыстырмалы қауіп болымсыз жоғарылайды. ИЖА абсолютті даму қауіп 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 жатырын алып тастаған әйелдерде ИЖА қауіп жоғарыламайды.

Ишемиялық инсульт.

Дені сау әйелдерде біріктірілген препараттармен немесе тек эстрогенмен ОГЕ кезінде ишемиялық инсульт қауіп 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 қауіп 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 панкреатиттің 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 деңгейінің артуына алып келеді. Трийодтирониннің (Т3) сіңірілу деңгейі төмендейді, бұл ТБГ концентрациясын жоғарылатады. Бос күйдегі Т4 және Т3 деңгейлері өзгермейді.

Басқа байланыстырушы протеиндер, мысалы, кортикоид-байланыстырушы глобулин, жыныс гормондарын байланыстыратын глобулин деңгейлері артуы 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 галактозаны жақпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза сіңуінің бұзылуы бар науқастар Фемостон® 1/5 қабылдамауы тиіс.

Фемостон® 1/5 ұрықтануға қарсы дәрі емес.

Жүктілік және лактация

Жүктілік кезінде Фемостон® 1/5 қолдану көрсетілмеген. Егер Фемостон® 1/5 қабылдау аясында жүктілік басталса, емді дереу тоқтату керек. Эстрогендер мен прогестагендердің біріккен құрылымдарының шаранаға кездейсоқ әсер етуіне қатысты көптеген эпидемиологиялық зерттеулер нәтижелері тератогенді және фетотоксикты әсерінің жоқ екенін айғақтайды. Жүкті әйелдерде Фемостон® 1/5 қабылдау туралы қолда бар деректер шектеулі. Бала емізу кезеңінде Фемостон® 1/5 қолдануға болмайды.

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

Фемостон® 1/5 автокөлік және қозғалмалы механизмдер басқару кезінде әсер етпейді немесе мардымсыз әсер етеді.

Артық дозалануы

Эстрадиол мен дидрогестеронның уыттылық дәрежесі төмен.

Симптомдары: жүрек айну, құсу, сүт бездерінің ауырсынуы, бас ауыру, іштің ауыруы, сылбырлық/қажу және тоқтатудан болатын қан кету сияқты препараттың жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін.

Емі: симптоматикалық. Спецификалық емнің қажет болу ықтималдығы аз. Арнайы антитоды жоқ. Осы ақпаратты балаларға қатысты да қолдануға болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 28 таблеткадан салады. 1 пішінді қаптамадан 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 пайдалануға 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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар 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