МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014340/01- 111013
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЕМОСТОН® 1/5 конти

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Фемостон® 1/5 конти

МНН или группировочное название: Дидрогестерон + Эстрадиол &

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: эстрадиола гемигидрата-1,03 мг (в пересчете на эстрадиол –1,0 мг) и дидрогестерон – 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 114,7 мг; гипромеллоза – 2,8 мг; крахмал кукурузный – 14,4 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг; магния стеарат – 0,7 мг.

Пленочная оболочка: Опадрай OY-8734 оранжевый (гипромеллоза – 2,844 мг, макрогол 400 – 0,284 мг, титана диоксид (Е171) – 0,8 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,048 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,024 мг) – 4,0 мг.

Описание:

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

Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03FA14.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® 1/5, идентичен эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме у женщин в менопаузальном возрасте и уменьшает климактерические симптомы в течение первых недель лечения.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом Фемостон® 1/5 предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или после овариоэктомии.

Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность.

При проведении ЗГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный под действием эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия.

Фармакокинетика

Эстрадиол

Всасывание

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол легко всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы, из которых 30-52% с альбумином и около 46-69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется в печени до эстрона и эстрона сульфата, обладающих эстрогенной активностью. Эстрона сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции.

Выведение

Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии преимущественно почками. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет 10-16 ч.

Эстрогены проникают в грудное молоко.

Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы

При ежедневном приеме препарата Фемостон® 1/5 конти концентрация эстрадиола в плазме крови достигает постоянной величины примерно через 5 дней.

Дидрогестерон

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается и полностью метаболизируется. Значения времени наступления максимальной концентрации (T_{max}) для дидрогестерона варьируют от 30 минут до 2,5 часов. Биодоступность дидрогестерона – 28%.

Распределение

Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы.

Метаболизм

Основным метаболитом дидрогестерона является 20α-дигидродидрогестерон (ДГД). Максимальная концентрация ДГД в плазме крови достигается приблизительно через 1,5 ч после приема препарата. Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию дидрогестерона, соотношения значений площади под кривой "концентрация-время" (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25, соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона 5 – 7 часов, для ДГД 14 – 17 часов.

Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17α-гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

Выведение

Полностью дидрогестерон выводится через 72 ч. В среднем, 63% от принятой дозы выводится почками. Общий плазменный клиренс – 6,4 л/мин. ДГД определяется в моче преимущественно в виде конъюгата глюкуроновой кислоты.

Зависимость концентрации дидрогестерона от времени и дозы

Сравнение кинетики разовой и многократных доз показывает, что фармакокинетические свойства дидрогестерона и ДГД не меняются при приеме многократных доз.

Равновесная концентрация дидрогестерона была достигнута через 3 дня после лечения.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее, чем через 12 месяцев после последней менструации).
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов.

Противопоказания

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы.
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).
- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения).
- Множественные или выраженные факторы артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий.
- Острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени).
- Порфирия.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Прием препарата Фемостон® 1/5 конти следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:

- желтухи и/или нарушения функции печени;
- неконтролируемой артериальной гипертензии;

- впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли.

С осторожностью ЗГТ назначается женщинам, если в настоящее время или в анамнезе у них были диагностированы:

- Лейомиома матки, эндометриоз.
- Наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-ой степени родства с раком молочной железы).
- Артериальная гипертензия.
- Доброкачественные опухоли печени.
- Сахарный диабет, как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия.
- Холелитиаз.
- Мигрень или сильная головная боль.
- Системная красная волчанка.
- Гиперплазия эндометрия в анамнезе.
- Эпилепсия.
- Бронхиальная астма.
- Отосклероз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

При возникновении беременности на фоне лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти терапия должна быть немедленно прекращена.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи.

Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на Фемостон® 1/5 конти. Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием Фемостон® 1/5 конти в любой день.

Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность "прорывного" маточного кровотечения.

Побочное действие

В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию комбинацией эстрадиол/дидрогестерон, наиболее часто встречались: головная боль, боль в животе, напряжение/болезненность молочных желез и боль в спине.

В клинических исследованиях (n=4929) наблюдались следующие нежелательные эффекты с частотой развития, указанной ниже (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов):

очень часто – от 1 на 10 случаев;

часто - от 1 на 100 до 1 на 10 случаев;

нечасто - от 1 на 1000 до 1 на 100 случаев;

редко - от 1 на 10000 до 1 на 1000 случаев;

очень редко - менее 1 на 10000 случаев.

Со стороны нервной системы:

Очень часто - головная боль.

Часто - мигрень, головокружение.

Психические нарушения:

Часто - депрессия, нервозность.

Нечасто - изменение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто – венозная тромбоэмболия, повышение артериального давления.

Редко - инфаркт миокарда.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто - боль в животе.

Часто - тошнота, рвота, метеоризм.

Со стороны гепатобилиарной системы:

Нечасто – заболевания желчного пузыря, нарушение функции печени, иногда в сочетании с желтухой, астенией, недомоганием, болью в животе.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень часто - напряжение/болезненность молочных желез.

Часто – "мажущие" кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагия, обильное менструальноподобное кровотечение, скудные или отсутствие менструальноподобных кровотечений, ациклические кровянистые выделения, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения, боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища.

Нечасто - увеличение размеров лейомиомы, увеличение молочных желез, предменструальноподобный синдром.

Со стороны иммунной системы:

Нечасто – повышенная чувствительность к препарату или любому из компонентов препарата.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:

Очень часто - боль в спине (пояснице).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Часто - аллергические реакции, такие как крапивница, кожная сыпь и зуд.

Редко - сосудистая пурпура, ангионевротический отек.

Инфекционные заболевания:

Нечасто – цистит.

Общие расстройства:

Часто - астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки.

Прочие:

Часто - увеличение массы тела.

Нечасто - снижение массы тела.

Другие побочные эффекты, вызванные лечением комбинации эстрогена и прогестагена (включая эстрадиол/дидрогестерон):

- Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (например, рак эндометрия, рак яичников, менингиома).
- Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия.
- Со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.
- Со стороны нервной системы: риск развития деменции у женщин, начинающих применение препаратов для ЗГТ, в возрасте старше 65 лет, хорея, провоцирование приступов эпилепсии.
- Со стороны органов зрения: непереносимость контактных линз, увеличение кривизны роговицы.

- Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: хлоазма и/или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата, мультиформная эритема, узловатая эритема.
- Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: судороги в мышцах нижних конечностей.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная тромбоэмболия.
- Со стороны мочеполовой системы: недержание мочи.
- Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия, эрозия шейки матки.
- Врожденные и наследственные нарушения: ухудшение течения сопутствующей порфирии.
- Нарушение обмена веществ: гипертриглицеридемия.
- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (у пациенток с гипертриглицеридемией).
- Диагностические исследования: повышенный уровень тиреоидных гормонов.

Передозировка

Эстрадиол и дидрогестерон – вещества с низкой токсичностью.

В случае передозировки могут развиться такие симптомы, как: тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение "отмены".

Лечение - симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эстрогенное и гестагенное действие препарата Фемостона® 1/5 конти может снижаться в следующих случаях:

Метаболизм эстрогенов и гестагенов может усиливаться при одновременном приёме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (Р450 2В6, 3А4, 3А5, 3А7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

- Препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и гестагенов через CYP 450 3A4.

- Ритонавир и нелфинавир, хотя и известны как сильные ингибиторы CYP 450 3A4, A5, A7, при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм.
- Усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности кровянистых выделений из влагалища.

Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств:

Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет конкурентного связывания с ферментами (CYP 450), участвующими в их расщеплении. Это необходимо учитывать для препаратов с узкой широтой терапевтического действия, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP 450 3A4, 3A3), фентанил (CYP 450 3A4) и теофиллин (CYP 450 1A2), так как данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня. В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за приёмом лекарственных средств в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина.

Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились.

Особые указания

Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен.

Медицинское обследование

Перед назначением или возобновлением терапии препаратом Фемостон® 1/5 конти необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое обследование (в том числе и молочных желез) пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев. Целесообразно проведение маммографии для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть

проинформированы о тех возможных изменениях молочных желез, о которых требуется сообщить лечащему врачу.

Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени.

Гиперплазия эндометрия

Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении пациентками только эстрогенов зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с отсутствием лечения; риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии.

Циклическое применение прогестагена (по крайней мере, в течение 12 дней 28-дневного цикла), или применение непрерывного комбинированного режима ЗГТ у женщин с сохраненной маткой могут предотвратить повышенный эстрогенами риск гиперплазии и рака эндометрия.

В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости - проведение гистологического (цитологического) исследования.

Кровянистые выделения из влагалища

В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться “прорывные” кровотечения и/или скудные кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ связана с 1,3 - 3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии лёгочной артерии. Такое явление наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ.

При наличии тромбоэмболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза. Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо внимательно рассматривать назначение препарата Фемостон® 1/5 конти с точки зрения соотношения "польза/риск". До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® 1/5 конти не назначается.

При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае серьезности или тяжести дефекта (например, недостаточность антитромбина III, протеина S или C, а также при комбинации дефектов), препарат Фемостон® 1/5 конти противопоказан.

Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, назначение препарата Фемостон® 1/5 конти, который увеличивает этот риск, противопоказано.

В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2), беременность или послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства у всех послеоперационных больных необходимо рассмотреть вопрос о профилактических мерах.

В случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства, за 4-6 недель до этого рекомендуется прекратить прием препарата Фемостон® 1/5 конти, и лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не восстановится подвижность.

Если ВТЭ развивается уже после начала терапии, то следует прекратить прием препарата, а пациентки должны быть информированы, что они должны немедленно обратиться к своему врачу в случае возникновения у себя какого-либо потенциально тромбоэмболического симптома (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка).

Рак молочной железы и рак яичников

У женщин, длительно получавших ЗГТ с применением только эстрогенов или комплекса "эстроген-прогестаген", увеличивается частота диагностирования рака молочной железы, которая возвращается к исходному уровню в течение 5 лет после прекращения терапии.

Увеличение риска зависит от длительности применения ЗГТ. У женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагеновую ЗГТ более 5 лет, риск развития рака молочной железы может увеличиться до 2-х раз.

На фоне приема препаратов для ЗГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы.

Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы. Длительное применение (не менее 5-10 лет) эстрогенов в режиме монотерапии при ЗГТ связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. Данные некоторых исследований, включая WHI,

указывают на то, что комбинированная ЗГТ может в такой же или несколько меньшей степени повышать риск развития данной патологии.

Риск ишемического инсульта

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

Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Относительный риск ИБС во время применения комбинированной ЗГТ эстрогеном+прогестагеном незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема комбинированной ЗГТ у здоровых женщин предменопаузального возраста очень невелико, однако оно повышается с возрастом.

Другие состояния

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациенток с нарушением функции почек и сердца.

У женщин с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для ЗГТ в очень редких случаях может значительно повышаться концентрация в плазме крови триглицеридов, что способствует развитию панкреатита.

Эстрогены увеличивают концентрацию тиреодсвязывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (концентрации свободных гормонов T_3 (трийодтиронин) и T_4 (тироксин) обычно не изменяются). Концентрации других связывающих белков в плазме крови (транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны) могут также повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих глюкокортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно увеличение концентрации других плазменных белков (системы ангиотензиноген/ренина, α-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение ЗГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

Препарат Фемостон® 1/5 конти не является контрацептивным средством.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 28 таблеток в блистер из ПВХ/Ал фольги.

По 1 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ-1381 СП Веесп,

Нидерланды.

Производитель

Эбботт Биолоджикалз Б.В.

Юридический адрес:

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ-1381 СП Веесп,

Нидерланды.

Фактический адрес:

Веервег 12,

8121 АА Ольст,

Нидерланды.

Претензии по качеству направлять по адресу:

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе,

дом 16а, строение 1.

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

Интернет-адрес: abbott-russia@abbott.com

Директор по нормативно-правовому
регулированию обращения лекарственных средств
ООО «Эбботт Лэбораториз» А.М. Кожанов

CCDS00870113