

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ФЕМОСТОН® 2/10 (FEMOSTON® 2/10)**

**Торговое название:** ФЕМОСТОН® 2/10

**Международное непатентованное название:** эстрадиол и дидрогестерон

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, розового цвета содержит:

*Активное вещество:* 17-β-эстрадиол - 2 мг (в виде гемигидрата);

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 118,2 мг; гипромеллоза 2910 – 2,8 мг; крахмал кукурузный – 14,9 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг; магния стеарат – 0,7 мг;

*Пленочная оболочка:* смесь Розовый I – 4,0 мг (гипромеллоза 2910, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172), железа оксид желтый (E172)).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, светло-желтого цвета содержит:

*Активные вещества:* 17-β-эстрадиол - 2 мг (в виде гемигидрата) и дидрогестерон - 10 мг;

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 109,4 мг; гипромеллоза 2910 – 2,8 мг; крахмал кукурузный – 13,7 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг; магния стеарат – 0,7 мг;

*Пленочная оболочка:* смесь Желтый II – 4,0 мг (гипромеллоза 2910, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид желтый (E172)).

### **Описание**

*Таблетки 2 мг эстрадиола:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «379» на одной стороне таблетки.

*Таблетки 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой «379» на одной стороне таблетки.

**Код АТХ:** G03FB08

**Фармакотерапевтическая группа:** прогестагены и эстрогены, комбинации для последовательного приема.

### **Фармакологические свойства:**

#### **Фармакодинамика**

##### **Эстрадиол**

Активный ингредиент, синтетический 17-β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он компенсирует сниженный уровень эстрогенов у женщин в период менопаузы, облегчая, таким образом, симптомы менопаузы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, возникающую в период менопаузы или после овариэктомии.

##### **Дидрогестерон**

Активность дидрогестерона для приема внутрь сравнима с активностью парентерально вводимого прогестерона.

Так как эстрогены способствуют росту эндометрия, прием эстрогенов в виде монотерапии повышает риск гиперплазии эндометрия и рака. Добавление прогестагенов значительно

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

от «14» 05 2019 г. № 565

снижает индуцированный эстрогеном риск гиперплазии эндометрия у женщин, не подвергавшихся гистерэктомии.

#### Данные клинических исследований

*Уменьшение выраженности симптомов дефицита эстрогенов в виде менопаузальных и менопаузальноподобных кровотечений.*

*Облегчение климактерических симптомов наступает в первые недели приема.*

Регулярные менопаузальноподобные кровотечения продолжительностью 5 дней после прекращения приема препарата Фемостон® 2/10 отмечались у 89% женщин. Кровотечения, после прекращения приема препарата, обычно начинались в среднем на 28-й день цикла. Прорывные кровотечения и (или) мажущие выделения регистрировались у 22% женщин в течение первых трех месяцев терапии и у 19% женщин во время 10–12 месяцев терапии. Аменорея (отсутствие менструаций или мажущих кровянистых выделений) наблюдалась у 12% женщин на протяжении первого года лечения.

#### Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогена в менопаузе связан с увеличением ремоделирования кости и снижением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани дозозависимое. Защитное действие продолжается так долго, сколько длится лечение. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) потеря костной ткани происходит с той же скоростью, как и у женщин, не принимавших эстрогены.

Исследование WHI и мета-анализы исследований показывают, что текущее применение ЗГТ, одними эстрогенами или в сочетании с прогестагеном, преимущественно здоровыми женщинами, снижает риск переломов бедра, позвоночника и других переломов, обусловленных остеопорозом. ЗГТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани и/или установленным остеопорозом, однако данные, подтверждающие это предположение, ограничены.

После двух лет лечения Фемостоном 2/10 минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника увеличилась на  $6.7\% \pm 3.9\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Процент женщин, у которых минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника осталась прежней или увеличилась, составил 94.5%. Фемостон® 2/10 также влияет на МПКТ бедренной кости. После 2 лет лечения МПКТ шейки бедренной кости увеличилась на  $2.6\% \pm 5.0\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), на  $4.6\% \pm 5.0\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) в области вертела и на  $4.1\% \pm 7.4\%$  в области треугольника Варда. Процент женщин, у которых МПКТ в трех зонах бедренной кости после терапии препаратом Фемостон® 2/10 осталась неизменной или возросла, составил 71 - 88%.

#### Фармакокинетика

##### Эстрадиол

##### • Всасывание

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц: микронизированный эстрадиол легко всасывается из ЖКТ.

Ниже приводится таблица со средними значениями фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для каждой дозы микронизированного эстрадиола. Данные представлены как среднее значение (SD).

##### эстрадиол 2 мг

Параметры	E2	E1		E1S
C <sub>max</sub> (пг/мл)	103.7 (48.2)	622.2 (263.6)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	25.9 (16.4)
C <sub>min</sub> (пг/мл)	48 (30)	270 (138)	C <sub>min</sub> (нг/мл)	5.7 (5.9)
C <sub>av</sub> (пг/мл)	68 (31)	429 (191)	C <sub>av</sub> (пг/мл)	13.1 (9.4)
AUC <sub>0-24</sub> (пг*ч/мл)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC <sub>0-24</sub> (нг*ч/мл)	307.3 (224.1)

4106 - 2016

- Распределение

Эстрогены могут быть обнаружены как в связанном, так и несвязанном состоянии.

Около 98 - 99% от дозы эстрадиола связывается с белками плазмы. Из общего количества эстронов 52% с альбумином и около 46-69% с глобулином, связывающимся с глобулином (ГСПГ).

- Метаболизм

После приема препарата внутрь, эстрадиол быстро метаболизируется. Основными конъюгированный и конъюгированный метаболиты - эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут проявлять эстрогенную активность как сами, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат подвергается внутripеченочному метаболизму.

- Выведение

Эстрон и эстрадиол выводятся с мочой, преимущественно в форме глюкуронидов. T<sub>1/2</sub> составляет 10-16 ч.

Эстрогены выделяются с молоком кормящих матерей.

- Доза и зависимость от времени

При ежедневном приеме Фемостона 2/10 равновесная концентрация эстрадиола достигается после 5 дней приема, чаще всего к 8-11 дню.

## Дидрогестерон

- Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения T<sub>max</sub> - от 0.5 до 2.5 ч. Абсолютная биодоступность дидрогестерона после приема внутрь 20 мг (по сравнению с внутривенным введением 7,8 мг) составляет 28%.

В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерона (ДГД). Данные представлены как среднее значение (SD).

### дидрогестерон 10 мг

Параметры	Д	ДГД
C <sub>max</sub> (нг/мл)	2.54 (1.80)	62.50 (33.10)
C <sub>min</sub> (нг/мл)	0.13 (0.07)	3.70 (1.67)
C <sub>av</sub> (нг/мл)	0.42 (0.25)	13.04 (4.77)
AUC <sub>inf</sub> (нг*ч/мл)	9.14 (6.43)	311.17 (114.35)

- Распределение

При в/в введении объем распределения в равновесном состоянии составляет 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 достигает пика примерно через 1.5 ч после приема дозы. Уровень основного активного метаболита 20 α-дигидродидрогестерона значительно выше по сравнению с исходным веществом, соотношения значений AUC и C<sub>max</sub> 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.

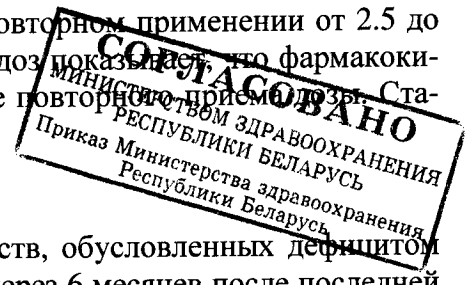
- Выведение

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 ч. ДГД выводится с мочой, преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

- Доза и зависимость от времени

4106 - 2016

Фармакокинетика линейна, как при однократном, так и повторном применении от 2.5 до 10 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяются в результате повторного приема. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.



#### Показания к медицинскому применению:

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в перименопаузе (не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации) или в постменопаузе;
- профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

#### Способ применения и дозировка

Фемостон® 2/10 лекарственный препарат для непрерывной последовательной заместительной гормональной терапии для приема внутрь.

Для каждого 28-дневного цикла в течение первых 14 дней принимается по одной таблетке розового цвета (2 мг эстрадиола) один раз в день, и в течение следующих 14 дней по одной таблетке светло-желтого цвета (2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона), как указано на календарной упаковке для 28-дневного цикла.

Фемостон® 2/10 следует принимать последовательно и без перерыва между упаковками.

В начале или при продолжении лечения менопаузальных симптомов следует применять минимальную эффективную дозу на протяжении наиболее короткого периода (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»). Обычно лечение следует начинать с препарата Фемостон® 1/10. В зависимости от эффективности лечения в дальнейшем доза может быть скорректирована.

При переходе с другого препарата для непрерывного последовательного или циклического режима, пациентки должны закончить прием текущего 28-дневного цикла и затем начать прием Фемостона 2/10.

При переходе с препарата для непрерывного режима, пациентки могут начать прием Фемостона 2/10 в любой день.

В случае пропуска очередного приема таблетки, следует как можно быстрее принять пропущенную дозу. Если время пропуска очередной таблетки превысило 12 часов, лечение должно быть продолжено со следующей таблетки, без приема пропущенной таблетки. Пропуск приема препарата может увеличить вероятность появления прорывного кровотечения и мажущих кровянистых выделений.

Фемостон® 2/10 может приниматься независимо от приема пищи.

#### Педиатрическая популяция

Не имеется обоснованных показаний для применения препарата Фемостон® 2/10 у детей и подростков.

#### Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, получавших эстрадиол / дидрогестерон, в ходе клинических испытаний являются: головная боль, боль в животе, боли в молочных железах / болезненность молочных желез и боль в спине.

Следующие побочные реакции, с указанной ниже частотой, наблюдались в ходе клинических испытаний (n = 4929):

Класс системы органов	Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ )	Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )	Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )
Инфекционные и паразитарные заболевания		кандидоз влагалища		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			увеличение размеров лейомиомы	
Нарушения со стороны крови и лимфы				гемолитическая анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	
Нарушения психики		депрессии, нервозность	изменение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень, головокружение		менингиома*
Нарушение со стороны органов зрения				усиление кривизны роговой оболочки*; непереносимость контактных линз *
Нарушения со стороны сердца				инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов			венозная тромбоземболия*, артериальная гипертензия, заболевания периферических сосудов, варикоз вен	инсульт
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе	тошнота, рвота, метеоризм	диспепсия	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			нарушение функции печени, иногда в сочетании с желтухой, астенией или недомоганием и болью в животе,	

**ПОДПИСАНО**  
 Директор Республиканского центра  
 Министрства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Класс системы органов	Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ )	Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )	Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )
			нарушения функций желчного пузыря	ангионевротический отек, узловатая эритема*, сосудистая пурпура, хлоазма и меланодермии, которая может сохраняться после прекращения лечения *
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		аллергические кожные реакции, в т.ч. крапивница, сыпь и зуд		ангионевротический отек, узловатая эритема*, сосудистая пурпура, хлоазма и меланодермии, которая может сохраняться после прекращения лечения *
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	боль в спине (пояснице)			судороги в ногах*
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	боль / болезненность чувствительность молочных желез	нарушения менструального цикла (включая постменопаузальные мажущие кровянистые выделения, метроррагию, меноррагию, олиго/ аменорею, нерегулярные менструации, дисменорею), боль в области таза, изменение цервикальной секреции	увеличение размера молочных желез, предменструальный синдром	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		астенические состояния (слабость, утомляемость, недомогание), периферические отеки		

**СОГЛАСОВАНО**

Министерством здравоохранения  
Республики Беларусь  
Департамент Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Класс системы органов	Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ )	Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )	Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		увеличение массы тела		

\*Для получения дополнительной информации, см. ниже

### Рак молочной железы

- У женщин, получавших комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном на протяжении 5 и более лет, отмечалось двукратное увеличение риска развития рака молочной железы.
- Любое увеличение риска у женщин, получавших ЗГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном.
- Уровень риска зависит от продолжительности терапии (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Представлены результаты наибольшего рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования WHI и наибольшего эпидемиологического исследования MWS:

### **Исследование MWS– Расчетный дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет терапии**

Возраст, годы	Дополнительные случаи на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ за период более 5 лет <sup>a</sup>	Отношение рисков <sup>#</sup>	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получавших ЗГТ более 5 лет (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогенами			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
ЗГТ комбинацией эстрогенов и прогестагенов			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

<sup>#</sup> Общее отношение рисков. Отношение рисков не постоянное и увеличивается с увеличением продолжительности ЗГТ. Примечание: так как фоновая заболеваемость раком молочной железы различна в разных странах ЕС, число дополнительных случаев рака молочной железы также будет пропорционально отличаться.

<sup>a</sup> На основании исходной заболеваемости в развитых странах

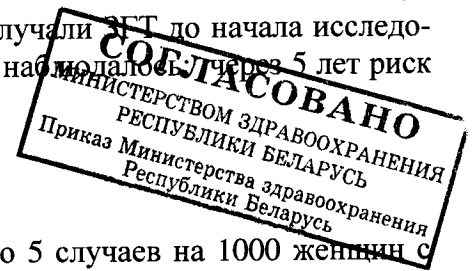
### **Исследование WHI, США – Дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет терапии**

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получавших ЗГТ более 5 лет (95% ДИ)
Только конъюгированные лошадиные эстрогены			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4(-6-0) <sup>b</sup>
Конъюгированные лошадиные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат (эстроген и прогестаген) <sup>#</sup>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4(0-9)

<sup>b</sup> Исследование WHI с участием женщин без матки, в котором не было показано увеличения риска рака молочной железы

4106 - 2016

\* Когда в анализ включали только женщин, которые не получали ЗГТ до начала исследования, на протяжении первых 5 лет повышенного риска не наблюдалось. Через 5 лет риск был выше, чем у женщин, не получавших ЗГТ.



### **Риск развития рака эндометрия**

Женщины в постменопаузе с маткой

Риск развития рака эндометрия составляет приблизительно 5 случаев на 1000 женщин с маткой, не получающих ЗГТ.

У женщин с маткой, не рекомендуется назначать ЗГТ только эстрогенами в связи с повышением риска развития рака эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена, увеличение риска в эпидемиологических исследованиях варьировалось от 5 до 55 дополнительных случаев на каждую 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Назначение дополнительно прогестагена, как минимум 12 дней в течение цикла может предотвратить повышение данного риска. В исследовании MWS применение комбинированной (непрерывной или циклической) ЗГТ на протяжении 5 лет не приводило к повышению риска развития рака эндометрия (отношение риска 1,0 (0,8-1,2)).

### **Рак яичников**

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% CI 1.31-1.56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших ЗГТ в течение 5 лет, это привело к приблизительно к одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у двух женщин из 2000 диагностируется рак яичников в течение 5 лет.

### **Риск венозной тромбоэмболии**

ЗГТ связана с увеличением в 1,3-3 раза относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие такого явления более вероятно в течение первого года использования ЗГТ (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Представлены результаты исследований WHI:

### **Исследование WHI– Дополнительный риск ВТЭ после 5 лет терапии**

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительных случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ
Только эстрогены, принимаемые перорально <sup>с</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6-2.4)	1(-3-10)
Комбинация эстрогенов и прогестагенов, принимаемых перорально			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5(1-13)

<sup>с</sup> Исследование с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе

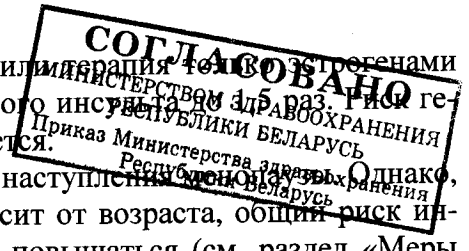
### **Риск ишемической болезни сердца**

Риск ишемической болезни сердца немного выше у женщин, получающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном в возрасте более 60 лет (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).



**Риск ишемического инсульта**

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или моногормональной терапией эстрогенами связана с повышением относительного риска ишемического инсульта. Однако, моррагического инсульта при получении ЗГТ не повышается. Относительный риск не зависит от возраста или времени наступления инсульта, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, особенно у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

**Совокупные данные исследования WHI– Дополнительный риск ишемического инсульта<sup>d</sup> за 5 лет заместительной гормональной терапии**

Возраст, годы	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ более 5 лет
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3(1-5)

<sup>d</sup> Разницы между ишемическим и геморрагическим инсультом не было

**Другие побочные реакции, ассоциируемые с лечением эстрогенами/прогестагенами (включая эстрадиол / дидрогестерон):****Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:**

эстрогензависимые опухоли как доброкачественные так злокачественные, например, рак эндометрия, рак яичников. Увеличение размеров менингиомы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: возможная деменция, хорея, обострение эпилепсии.

Нарушения со стороны органа зрения: увеличение кривизны роговицы, непереносимость контактных линз.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (у женщин с предшествующей гипертриглицеридемией).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема, узловатая эритема, хлоазма или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: судороги в икроножных мышцах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: кистозно-фиброзная мастопатия, эрозия шейки матки.

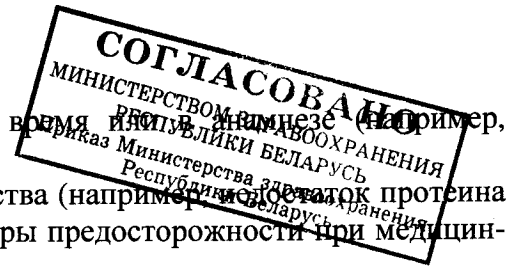
Врожденные, семейные и генетические нарушения: ухудшение состояния при порфирии.

Влияния на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение общего уровня гормонов щитовидной железы.

**Противопоказания:**

- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе.
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).

- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые злокачественные новообразования (например, менингиома).
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии.
- Нелеченая гиперплазия эндометрия.
- Тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, эмболия сосудов легких).
- Диагностированные тромбофилические расстройства (например, дефицит протромбина С, протромбина S или антитромбина, см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).
- Артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия или инфаркт миокарда).
- Острые заболевания печени или заболевания печени в анамнезе, при которых показатели функции печени не нормализовались.
- Порфирия.
- Известная гиперчувствительность к действующим веществам или другим компонентам препарата.



### **Меры предосторожности при медицинском применении**

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) назначают в тех случаях, когда симптомы, связанные с постменопаузой, негативно влияют на качество жизни женщины. Во всех случаях необходимо проводить тщательную оценку рисков и преимуществ, как минимум, ежегодно, ЗГТ продолжают, пока ожидаемые преимущества значительно превышают возможные риски.

Имеющиеся сведения о рисках связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы ограничены. При этом из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, отношение польза/риск у этих женщин может быть в пользу ЗГТ, по сравнению с женщинами старшего возраста.

### **Медицинское обследование / 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 рекомендуется периодически проводить обследование (частоту и характер исследований определяют индивидуально). Необходимо рекомендовать женщинам сообщать о наблюдаемых ими изменениях в молочных железах врачу или медицинской сестре (см. раздел «Рак молочной железы»).

Специальные исследования, включая маммографию, проводят в соответствии с принятыми нормами скрининга, скорректированными в соответствии с индивидуальными клиническими показаниями.

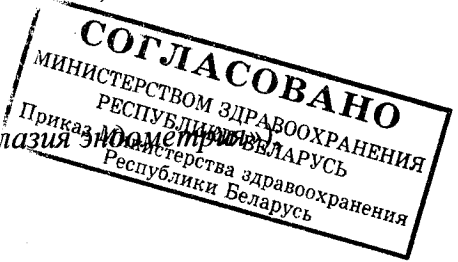
### **Состояния, требующие медицинского наблюдения**

При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и/или их ухудшении во время беременности или предыдущей гормональной терапии, пациенткам следует находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Необходимо иметь в виду, что эти заболевания могут рецидивировать или их течение ухудшаться во время лечения препаратом Фемостон<sup>®</sup> 2/10, в частности:

- лейомиома матки (фиброаденома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбоэмболии (см. ниже «Венозная тромбоэмболия»);
- наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, наличие родственных 1-ой степени родства, страдающих раком молочной железы);
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);

- сахарный диабет с поражением сосудов или без их поражения;
- холелитиаз;
- мигрень или сильные головные боли;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже «Гиперплазия эндометрия»);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- менингиома.



### **Причины для немедленного прекращения терапии**

Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях:

- появление желтухи или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- новый приступ мигрениподобной головной боли;
- беременность.

### **Гиперплазия и рак эндометрия**

- У женщин с интактной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при применении одних эстрогенов в течение продолжительного времени. Риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами выше от 2 до 12 раз по сравнению с женщинами, не получающими гормональное лечение, и зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения монотерапии эстрогеном для ЗГТ риск может оставаться повышенным, по меньшей мере, 10 лет.
- Назначение дополнительно прогестагена циклами в течение, как минимум 12 дней, для 28-дневного цикла или непрерывная терапия эстрогеном в комбинации с прогестагеном у женщин, не подвергавшимся гистерэктомии, может предотвратить дополнительный риск, связанный с монотерапией эстрогеном для ЗГТ.
- В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища. Если прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует выяснить их причину, для чего, возможно, понадобится проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия.

### **Рак молочной железы**

В целом данные свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную заместительную терапию эстрогеном и прогестагеном и, возможно, только эстрогенами. Риск зависит от продолжительности приема ЗГТ.

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

- Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI и эпидемиологических исследований показали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном, что становится очевидным приблизительно через 3 года после начала лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Монотерапия эстрогенами

- В исследовании WHI не отмечалось повышения риска развития рака молочной железы у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших ЗГТ только эстрогеном. Результаты наблюдательных исследований, в своем большинстве, показали небольшое повышение риска рака молочной железы, который намного ниже, чем у

женщин принимающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном (см. раздел «Побочное действие»).

Дополнительный риск становится очевидным в течение нескольких лет после прекращения терапии возвращается к исходному уровню в течение нескольких лет (симум пяти) лет.

ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия, повышает плотность ткани молочной железы, что может неблагоприятно повлиять на выявление рака молочной железы посредством радиологических методов (маммографии).

### **Рак яичников**

Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы. 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 «Побочное действие»).

### **Венозная тромбоземболия**

- ЗГТ ассоциируется с повышением в 1,3-3 раза риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или тромбоземболии легочной артерии. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в последующие (см. раздел «Побочное действие»).
- Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток (см. раздел «Противопоказания»).
- Общеизвестными факторами риска развития ВТЭ являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка, рак. В настоящее время не существует единого мнения о роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Как и у всех пациентов в послеоперационном периоде, следует обращать особое внимание на проведение мероприятий для профилактики ВТЭ после хирургического вмешательства. В случае если после плановой операции ожидается продолжительный период иммобилизации, рекомендуется отменить ЗГТ за 4-6 недель до проведения оперативного вмешательства. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

- Женщинам, у которых в анамнезе нет ВТЭ, но при наличии венозной тромбоземболии у родственников первой степени родства в молодом возрасте, может быть предложено скрининговое обследование (при скрининговом обследовании выявляются не все нарушения системы свертывания крови). Если выявлено нарушение тромбообразования, которое объясняет случаи тромбоза у членов семьи или в случае «тяжелого» нарушения (например, недостаточность антитромбина, протеина S, протеина C или комбинированный дефект) ЗГТ противопоказана.
- У женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, следует всесторонне оценить возможные риски гормональной терапии.
- В случае если ВТЭ развилась после начала терапии, препарат следует отменить. 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 того, что ЗГТ (только эстрогенами или в комбинации с прогестинами) снижает риск развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

**Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном**

Относительный риск ИБС в период лечения комбинированными препаратами для ЗГТ незначительно увеличивается. Так как исходный абсолютный риск развития ИБС существенным образом зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низкое в группе здоровых женщин в возрасте близком к началу менопаузы, и повышается с возрастом.

**Монотерапия эстрогенами**

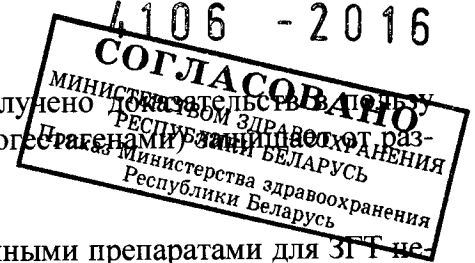
На основании данных рандомизированных контролируемых исследований не было обнаружено повышения риска развития ИБС у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших заместительную терапию только эстрогеном.

**Ишемический инсульт**

Риск ишемического инсульта, при комбинированной терапии эстрогеном и прогестагеном или монотерапией эстрогенами, повышается до 1,5 раз. Относительный риск не изменяется с возрастом или временем наступления менопаузы. Однако, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Побочное действие»).

**Другие состояния**

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости и, следовательно, пациенты с нарушениями функции сердца и почек должны находиться под тщательным наблюдением.
- Женщины с гипертриглицеридемией в анамнезе должны в дальнейшем тщательно наблюдаться на фоне проведения ЗГТ (эстрогенами или эстроген-прогестагенами), поскольку в очень редких случаях сообщалось о значительном повышении концентрации триглицеридов в плазме крови у таких женщин, что приводило к развитию панкреатита.
- Эстрогены повышают концентрацию тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы, определяемой по содержанию протеин-связанного йода, концентрации тироксина (Т4) (определяемой методом колоночной хроматографии или при радиоиммунологическом исследовании) или трийодтиронина (определяемой при радиоиммунологическом исследовании). Уровень поглощения трийодтиронина (Т3) снижается, что указывает на повышение концентрации тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). Концентрации свободного тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) остаются неизменными. Могут повышаться концентрации других связывающих белков сыворотки крови, в т.ч. кортикоид-связывающего глобулина (КСГ), глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Может повышаться концентрация и других белков плазмы (субстрат ангиотензиногена/ренина, альфа 1-антитрипсин, церулоплазмин).
- ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются ограниченные данные о возможном повышении риска развития деменции у женщин, которые начали прием непрерывной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами, в возрасте старше 65 лет.
- Больные с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать лекарственное средство Фемостон® 2/10.
- Препарат Фемостон® 2/10 не является контрацептивом.

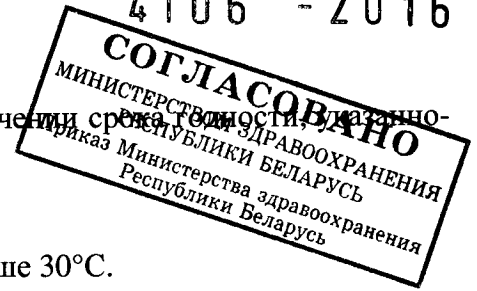




**Срок годности**

3 года.

Лекарственный препарат не должен применяться по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Упаковка**

По 28 таблеток (14 таблеток розового цвета, содержащих по 2 мг эстрадиола и 14 таблеток светло-желтого цвета содержащих по 2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона) в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ -1381 СП Веесп, Нидерланды

**Производитель**

Эбботт Биолоджикалз Б.В.

Веервег 12,

8121 АА Ольст, Нидерланды

Претензии по качеству лекарственного препарата направлять по адресу:

Представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел./факс: тел.: +375 17 202 23 61, факс: +375 17 256 79 20 , e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).