

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ФЕМОСТОН®
(FEMOSTON®)

Склад.Таблетка естрадіолу

Діюча речовина: естрадіол 1 або 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид безводний колоїдний, магнію стеарат, Опадрі Y-1-7000 білий (тільки таблетки, які містять 1 мг естрадіолу), Опадрі OY-6957 рожевий (тільки таблетки, які містять 2 мг естрадіолу).

Таблетка естрадіолу/дидрогестерону

Діючі речовини: естрадіол 1 або 2 мг, дидрогестерон 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид безводний колоїдний, магнію стеарат, Опадрі II сірий 85F27664 (тільки таблетки, які містять 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону), Опадрі OY-02B22764 жовтий (тільки таблетки, які містять 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, які застосовують при патології статеві сфери. Препарати, які містять гестагени і естрогени для послідовного застосування.

Код АТС G03F B08.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Замісна гормональна терапія для усунення симптомів, обумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальному періоді.

Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальному періоді при високому ризику переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу.

Протипоказання.

- діагностований в минулому або підозрюваний рак молочних залоз;
- діагностовані в минулому або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія);
- встановлені або підозрювані новоутворення, обумовлені застосуванням прогестагену;
- вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу;
- нелікована гіперплазія ендометрія;
- наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій) або ідіопатична венозна тромбоемболія в минулому;
- активні або недавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарду);
- гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися;
- відома гіперчутливість до активних речовин або до будь-якого з неактивних компонентів препарату;
- порфірія;
- вагітність, що діагностована або підозрюється.

Спосіб застосування та дози.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Приймати по одній таблетці, що містить 1 або 2 мг естрадіолу 1 раз на добу, щодня протягом перших 14 днів 28-денного циклу; наступні 14 днів – по одній таблетці на добу, що містить 1 або 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону. Після закінчення 28-денного циклу слід одразу ж починати новий цикл.

Необхідно приймати одну таблетку щодня внутрішньо в послідовності, яка зазначена на упаковці. Лікування повинно бути безперервним.

Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів необхідно призначити мінімальні ефективні дози протягом мінімального періоду часу.

Лікування постменопаузальних симптомів

Зазвичай починати лікування треба з прийому препарату Фемостон[®], який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону. Залежно від клінічного ефекту, далі дозу можна підбирати індивідуально. Якщо симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів, не зменшуються, дозу можна збільшити шляхом призначення препарату, який містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону.

Профілактика остеопорозу

При замісній гормональній терапії з метою профілактики остеопорозу в постменопаузальному періоді, необхідно враховувати очікувані ефекти на кісткову масу, які є дозозалежними, а також індивідуальну переносимість лікування.

Фемостон[®] можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Побічні реакції.

Є повідомлення про такі побічні ефекти терапії Фемостоном[®]:

- часті (1-10%):

головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, судоми в нижніх кінцівках, біль у молочних залозах, проривні кровотечі, кровомазання, біль в ділянці таза, астения, зменшення або збільшення ваги;

- нечасті (<1%):

вагінальний кандидоз, збільшення розмірів фіброміоми матки, депресія, зміни лібідо, нервовість, запаморочення, венозна тромбоемболія, захворювання жовчного міхура, алергічні шкірні реакції, висипання, кропив'янка, свербіж, біль у спині, зміни ерозій шийки матки і кількості шийкового секрету, дисменорея, периферичні набряки;

- рідкі (<0,1%):

непереносимість контактних лінз, збільшення кривизни рогівки, порушення функції печінки, що іноді можуть супроводжуватися астеною, нездужанням, жовтяницею і болем у животі, збільшення молочних залоз, синдром подібний до синдрому передменструального напруження;

- дуже рідкі (<0,01%):

гемолітична анемія, реакції гіперчутливості, хорея, інфаркт міокарду, інсульт, блювання, хлоазма і меланоз шкіри, які можуть залишатися після відміни препарату, поліморфна еритема, вузлова еритема, судинна пурпура, ангіоневротичний набряк, погіршення перебігу порфірії.

Рак молочної залози

Відповідно до результатів великої кількості епідеміологічних досліджень і одного рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження (Women Health Initiative - WHI), загальний ризик виникнення раку молочної залози зростає зі збільшенням тривалості замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок, що одержують дане лікування, або в яких ЗГТ проводилося в недавньому минулому.

Для ЗГТ *тільки естрогеном* результати оцінки відносного ризику (ВР) при повторному аналізі даних 51 епідеміологічного дослідження (в яких ЗГТ тільки естрогеном проводилася більш ніж у 80 % всіх випадків ЗГТ) і епідеміологічного дослідження MWS (Million Women Study) є схожими і складають 1,35 (95 % довірчий інтервал – ДІ:1,21-1,49) і 1,30 (95 % ДІ: 1,21-1,40), відповідно.

Відносно комбінованої ЗГТ (*естроген плюс прогестаген*) у декількох епідеміологічних дослідженнях були отримані дані про більш високий загальний ризик виникнення раку молочної залози, ніж при

монотерапії естрогенами.

У дослідженні MWS було продемонстровано, що, у порівнянні з особами, які ніколи не отримували ЗГТ, використання комбінованої (прогестаген плюс естроген) ЗГТ різних типів було пов'язано з більш високим ризиком раку молочної залози (ВР = 2,00, 95 % ДІ: 1,88-2,12) ніж при застосуванні тільки естрогенів (ВР = 1,30, 95 % ДІ: 1,21-1,40) або тиболону (ВР = 1,45; 95 % ДІ: 1,25-1,68).

У дослідженні WHI у всіх пацієнтів ризик дорівнював 1,24 (95 % ДІ: 1,01-1,54) після 5,6 років використання комбінованої (прогестаген плюс естроген) ЗГТ (кон'юговані кон'югати естрогени - ККЕ і метилпрогестерону ацетат - МПА) в порівнянні із плацебо.

Абсолютні ризики, розраховані в дослідженнях MWS і WHI, представлені нижче:

На підставі даних про середню захворюваність раком молочної залози в розвинених країнах у дослідженні MWS було встановлено наступне:

очікується, що рак молочної залози буде діагностований приблизно в 32 з кожних 1000 жінок віком від 50 до 64, які не отримують ЗГТ;

на 1000 жінок, що недавно отримували або отримують ЗГТ зараз, кількість додаткових випадків протягом відповідного періоду буде становити

для тих, які отримують замісну терапію *тільки естрогеном*

- від 0 до 3 (найкраща оцінка = 1,5) при застосуванні протягом 5 років;

- від 3 до 7 (найкраща оцінка = 5) при застосуванні протягом 10 років;

для тих, які отримують комбіновану (*естроген плюс прогестаген*) ЗГТ

- від 5 до 7 (найкраща оцінка = 6) при застосуванні протягом 5 років;

- від 18 до 20 (найкраща оцінка = 19) при застосуванні протягом 10 років.

У дослідженні WHI було встановлено, що після 5,6 років спостереження за жінками віком від 50 до 79 років при *комбінованій естроген-прогестагеновій* ЗГТ (ККЕ і МПА) *додатково* будуть діагностовані 8 випадків інвазивного раку молочної залози на 10 000 жінок-років.

Згідно зі статистичними даними дослідження, було встановлено що:

на 1000 жінок у групі плацебо приблизно 16 випадків інвазивного раку молочної залози були б діагностовані через 5 років;

на 1000 жінок, які отримували комбіновану ЗГТ «естроген + прогестаген» (ККЕ і МПА), число додаткових випадків складе від 0 до 9 (найкраща оцінка = 4) при застосуванні протягом 5 років.

Число додаткових випадків раку молочної залози в жінок, які застосовують ЗГТ, є досить подібним до такого в жінок, які почали ЗГТ, незалежно від їх віку на початку використання (від 45 до 65 років).

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з естроген/прогестагеновою терапією:

- естрогензалежні новоутворення як доброякісні, так і злоякісні, наприклад, рак ендометрія, рак яєчників;

- венозна тромбоемболія, тобто тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки або тазу і емболія судин легенів, частіше зустрічається серед жінок що отримують ЗГТ, ніж серед тих, хто її не отримують;

- артеріальна тромбоемболія;

- збільшення розміру новоутворень, обумовлених прогестогеном (наприклад, менінгіома);

- можлива деменція.

Рак ендометрія

У жінок з інтактною маткою ризик гіперплазії і раку ендометрія зростає зі збільшенням тривалості монотерапії естрогенами. За даними епідеміологічних досліджень, найкраща оцінка ризику свідчить, що в жінок, які не приймають ЗГТ, очікується, що рак ендометрія буде діагностований приблизно в 5 з кожних 1000 віком між 50 і 65 роками. Залежно від тривалості лікування і дози естрогену, підвищення ризику раку ендометрія серед тих, що приймають тільки естроген, є в 2-12 разів більшим порівняно з тими, хто його не приймає. Додання прогестагену до монотерапії естрогеном значно зменшує даний підвищений ризик.

Передозування.

Не було повідомлень про випадки передозування Фемостоном®.

Як естрадіол, так і дидрогестерон є речовинами з низькою токсичністю. Теоретично при

передозуванні можуть виникати такі симптоми як нудота, блювання, сонливість і запаморочення. Малоімовірно, що при передозуванні буде потрібно яке-небудь специфічне симптоматичне лікування. Це також відноситься до випадків передозування у дітей.

Застосування в період вагітності та годування груддю.

Фемостон[®] не показаний для застосування під час вагітності. При настанні вагітності під час лікування Фемостоном[®] прийом препарату слід негайно припинити.

Фемостон[®] не показаний для застосування під час лактації.

Діти.

У зв'язку з недостатністю даних з безпеки та ефективності застосування Фемостону[®] у дітей віком до 18 років, препарат не рекомендується для цієї категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою, ЗГТ слід починати тільки за наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризику і користі, як мінімум, щорічно, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризик.

Медичне обстеження/спостереження

Перед початком або поновленням замісної гормональної терапії необхідно з'ясувати повний особистий і сімейний анамнез.

Фізикальне обстеження (включаючи обстеження органів тазу і молочних залоз) необхідно робити, виходячи з даних анамнезу, наявності протипоказань і з урахуванням застережень при використанні. Під час лікування рекомендується проведення регулярних обстежень, частота і обсяг яких визначається індивідуально. Жінки повинні бути поінформовані, про які зміни в молочних залозах необхідно повідомити лікареві або медичній сестрі. Обстеження включно з мамографією необхідно робити відповідно до існуючої практики, модифікованої залежно від індивідуальних потреб.

Захворювання, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнток

За наявності кожного із зазначених нижче захворювань у даний момент, у минулому і/або їх погіршенні під час вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнтки повинні перебувати під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що ці захворювання можуть рецидивувати або їх перебіг погіршуватися під час лікування Фемостоном[®].

До них відносяться:

- фіброміома матки або ендометріоз;
- тромбоемболічні захворювання в минулому або наявність факторів ризику тромбоемболій (див. нижче);
- наявність факторів ризику виникнення естрогензалежних пухлин, наприклад, перший ступінь спадкової схильності до раку молочної залози;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання печінки (наприклад аденома печінки);
- цукровий діабет із судинними ускладненнями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз.

Причини для негайного припинення терапії:

Терапія повинна бути припинена у випадку виявлення протипоказання, а також у наступних ситуаціях:

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

поява жовтухи або порушення функції печінки;
значне підвищення артеріального тиску;
поява вперше головного болю по типу мігрені;
вагітність.

Гіперплазія ендометрія

При лікуванні одними естрогенами протягом тривалого часу збільшується ризик гіперплазії і раку ендометрія. Додання до лікування прогестагену протягом, принаймні, 12 днів циклу в жінок із збереженою маткою значно знижує цей ризик.

Кровотечі

Іноді протягом перших місяців лікування можуть виникати проривні маткові кровотечі або кровомазання. Якщо такі виникають при лікуванні через деякий час або тривають після його відміни, необхідно з'ясувати їх причину, що може включати біопсію ендометрія для виключення злоякісних новоутворень ендометрія.

Венозна тромбоемболія

ЗГТ пов'язана з більш високим відносним ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневих судин. Виникнення такого стану найбільш імовірно протягом першого року проведення ЗГТ, ніж пізніше.

Загально визнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є наявність подібних порушень у минулому в пацієнтки або членів її родини, тяжка форма ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) і системний червоний вовчак (СЧВ). Єдиної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ не існує.

У пацієток з ВТЕ в анамнезі або тих, які мають стани, що супроводжуються підвищенням зсідання крові, ризик ВТЕ підвищений. ЗГТ може збільшити даний ризик. При наявності тромбоемболій в анамнезі пацієнтки або вираженому сімейному анамнезі, а також при рецидивуючих спонтанних абортів необхідно провести обстеження з метою виключення схильності до тромбоутворення. До завершення ретельної оцінки факторів тромбофілії або початку антикоагулянтної терапії застосування ЗГТ у таких хворих повинно вважатися протипоказаним. У жінок, які вже приймають антикоагулянти, необхідний ретельний аналіз співвідношення ризику-користі використання ЗГТ.

Ризик ВТЕ може тимчасово збільшуватися при тривалій іммобілізації, значній травмі або об'ємному хірургічному втручанні. Як зазвичай у післяопераційному періоді, необхідно приділяти серйозну увагу профілактичним заходам для попередження ВТЕ після операцій. Якщо планується тривала іммобілізація після хірургічного втручання, а саме після операцій на органах черевної порожнини або ортопедичних операцій на нижніх кінцівках, необхідно розглянути питання про можливість тимчасового припинення ЗГТ за 4 – 6 тижнів до операції. Лікування не можна починати знов до повного відновлення рухової активності жінки.

Якщо венозна тромбоемболія розвивається після початку терапії, препарат треба відмінити. Пацієток слід попередити про необхідність негайно звернутися до лікаря при появі потенційних симптомів тромбоемболії (наприклад болісної набряклості ноги, раптового болю в грудній клітці, задишки).

Хвороба коронарних артерій серця

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було отримано ніяких доказів позитивного впливу на серцево-судинну систему безперервної комбінованої терапії кон'югованими естрогенами і МПА. У двох великих клінічних дослідженнях WHI і HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) був продемонстрований можливий підвищений ризик серцево-судинних захворювань протягом першого року лікування і відсутність позитивного ефекту в цілому. Для інших препаратів, які використовують для ЗГТ, є тільки обмежені дані рандомізованих контрольованих досліджень, у яких вивчалися ефекти на серцево-судинну захворюваність або смертність. Тому, невідомо, чи поширюються ці результати також на інші препарати ЗГТ.

Інсульт

У великому рандомізованому клінічному дослідженні (WHI-дослідження) як вторинний результат було виявлено збільшення ризику виникнення ішемічного інсульту в здорових жінок під час застосування безперервної комбінованої терапії кон'югованими естрогенами і МПА. Для жінок, які не

отримують ЗГТ, встановлено, що частота випадків інсульту, які відбудуться за 5-річний період, складе приблизно 3 на 1000 жінок віком 50-59 років і 11 на 1000 жінок віком 60-69 років. Підраховано, що для жінок, які приймають кон'юговані естрогени і МПА протягом 5 років, кількість додаткових випадків буде в інтервалі від 0 до 3 (найкраща оцінка = 1) на 1000 пацієток віком 50-59 років і від 1 до 9 (найкраща оцінка = 4) на 1000 пацієток віком 60-69 років. Невідомо, чи відноситься підвищений ризик виникнення інсульту також до інших препаратів для ЗГТ.

Рак яєчників

Тривале (щонайменше, 5-10 років) застосування препаратів для ЗГТ, які містять тільки естрогени, у жінок з видаленою маткою було пов'язане зі збільшеним ризиком виникнення рака яєчників у декількох епідеміологічних дослідженнях. Неясно, чи буде відрізнятися ризик при тривалому використанні комбінованої ЗГТ і тільки препаратів, які містять естрогени.

Інші стани

Естрогени можуть спричинювати затримку рідини, і тому необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів, що мають порушення функції серця або нирок. За станом пацієток з кінцевою стадією ниркової недостатності необхідно ретельно спостерігати, тому що очікується, що рівень циркулюючих активних інгредієнтів Фемостону® буде в них підвищений.

Жінки з існуючою раніше гіпертригліцеридемією повинні бути під ретельним спостереженням під час проведення замісної терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, тому що в таких жінок при лікуванні естрогенами спостерігалися поодинокі випадки значного збільшення рівня тригліцеридів у плазмі, що приводило до панкреатиту.

Естрогени збільшують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), приводячи до збільшення концентрації циркулюючих загальних гормонів щитовидної залози, яку визначають за рівнем пов'язаного з білком йоду, тироксину (при аналізі з використанням колонок або радіоімунному аналізі) або трийодтироніну (за допомогою радіоімунного аналізу). Захоплення трийодтироніну зменшене, що вказує на підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільних трийодтироніну і тироксину не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці - кортикостероїдзв'язуючого глобуліну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, - можуть підвищуватися, що приводить до збільшення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів, відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати концентрації інших білків плазми (ангіотензиногена/субстрату реніну, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

Немає ніяких переконливих доказів поліпшення когнітивної функції. В дослідженні WHI були отримані деякі дані про підвищений ризик розвитку деменції в жінок, які отримували безперервну комбіновану терапію ККЕ і МПА після 65 років. Залишається невідомим, чи стосується це також більш молодих жінок у постменопаузальному періоді або інших препаратів ЗГТ.

Пацієнтки з рідкими спадковими захворюваннями - непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або синдром малабсорбції глюкози-галактози - не повинні приймати даний препарат.

Досвід лікування жінок старше 65 років обмежений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фемостон® не впливає на здатність до керування автомобілем та роботу з машинами і механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Метаболізм естрогенів може посилюватися при одночасному застосуванні речовин, що активують ферменти (особливо ферменти системи цитохрому Р450), які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. До таких речовин відносяться протисудомні засоби (наприклад фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн), антимікробні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин) і противірусні засоби (наприклад, невірапін, ефавіренц). Незважаючи на те, що ритонавір і нелвінавір відомі як потужні інгібітори, при одночасному застосуванні із стероїдними гормонами, вони, навпаки, активують зазначені ферменти. Рослинні препарати, компонентом яких є звіробій дірчастий (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів. Це може привести до ослаблення їх ефекту і зміни

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіол

Активний компонент естрадіол хімічно та біологічно подібний ендogenous естрадіолу людини. Естрадіол – це найбільш важливий естроген, що має найвищу активність серед оваріальних гормонів. Ендogenous естрогени беруть участь в здійсненні певних функцій матки і придатків, включно з проліферацією ендометрія і циклічними змінами в шийці матки і піхві. Відомо, що естрогени відіграють важливу роль у метаболізмі кісткової тканини і жирів. Крім того, естрогени впливають на автономну нервову систему і можуть викликати непрямий позитивний психотропний ефект.

Дидрогестерон

Дидрогестерон – це активний при пероральному прийомі прогестаген, дія якого порівняна з дією прогестерону, що вводиться парентерально. В контексті замісної гормональної терапії дидрогестерон сприяє повній секреторній трансформації стимульованого естрогенами ендометрія матки і таким чином забезпечує захист проти зумовленого естрогенами ризику гіперплазії та/або карциноми ендометрія, не викликаючи андрогенних побічних ефектів.

У зв'язку з тим, що естрогени стимулюють ріст ендометрія, монотерапія естрогенами підвищує ризик гіперплазії і раку ендометрія. Додання до терапії прогестагена значно знижує індукований естрогенами ризик гіперплазії ендометрія в жінок зі збереженою маткою.

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч

Зменшення виразності симптомів менопаузи досягалося протягом перших кількох тижнів лікування. Регулярні менструальноподібні реакції (середня тривалість 5 днів) при застосуванні препарату Фемостон[®], який містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, спостерігалися приблизно у 90% жінок. Менструація звичайно починалася в день прийому останньої таблетки прогестагенової фази. Проривні маткові кровотечі і/або кровомазання реєструвалися приблизно в 10% жінок. Протягом першого року терапії аменорея (відсутність кровотечі або кровомазання) відмічалася в 5 - 15 % жінок на цикл.

Регулярні менструальноподібні реакції при застосуванні препарату Фемостон[®], який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, відмічалися у 75-80% жінок. День початку менструації, її тривалість, а також число жінок з періодичними менструальноподібними реакціями були такими ж, що і при застосуванні препарату Фемостон[®], який містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, але жінок з відсутністю менструацій було більше (10-25 % на 1 цикл).

Профілактика остеопорозу

Недостатність естрогенів у менопаузі пов'язана з підвищеним обміном кісткової тканини і зменшенням кісткової маси. Вплив естрогенів на мінеральну щільність кісткової тканини є дозозалежним. Захисний ефект естрогенів діє тільки під час їх застосування. Після припинення замісної гормональної терапії (ЗГТ) швидкість зменшення кісткової маси є такою ж, що і в жінок, які не одержували зазначену терапію.

Дані дослідження WHI (Women Health Initiative) і мета-аналізу досліджень свідчать про те, що поточна ЗГТ переважно в здорових жінок у вигляді монотерапії або в комбінації із прогестагеном знижує ризик переломів стегна, хребців і інших видів переломів, що виникають внаслідок остеопорозу. ЗГТ також може запобігати переломам у жінок з низькою щільністю кісткової тканини і/або діагностованим остеопорозом, але дані про це обмежені.

Після двох років лікування препаратом Фемостон[®], який містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) в поперековому відділі хребта збільшилася на 6,7% ± 3,9% (середнє значення ± стандартне відхилення). Під час лікування МЩКТ у поперековому відділі хребта зросла або залишилася незмінною у 94,4% жінок. У жінок, що приймали препарат Фемостон[®], який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону, МЩКТ у поперековому відділі хребта збільшилася на 5,2% ± 3,8%. МЩКТ у поперековому відділі хребта зросла або залишилася незмінною під час лікування у 93,0% жінок.

Фемостон[®] також впливав на МЩКТ стегнової кістки. Після двох років терапії 1 мг естрадіолу МЩКТ у шийці стегнової кістки збільшилася на 2,7% ± 4,2%, на 3,5% ± 5,0% у зоні вертіла і на 2,7% ± 6,7% у

трикутнику Уарда. Після двох років лікування естрадіолом у дозі 2 мг дані показники дорівнювали $2,6\% \pm 5,0\%$; $4,6\% \pm 5,0\%$ і $4,1\% \pm 7,4\%$ відповідно. МЩКТ в трьох зонах стегнової кістки зроста або залишилася незмінною після терапії естрадіолом в дозі 1 і 2 мг у 67-78% і 71-88% жінок відповідно.

Фармакокінетика.

Естрадіол

Після перорального прийому мікронізованого естрадіолу відбувається його швидке і повне всмоктування зі шлунково-кишкового тракту, після чого він інтенсивно метаболізується. Головними некон'югованими і кон'югованими метаболітами є естрон і естрону сульфат, які також мають естрогенну активність як безпосередньо, так і після їх перетворення в естрадіол. Естрону сульфат може піддаватися кишково-печінковому метаболізму. Естрон і естрадіол виводяться з сечею переважно у вигляді глюкуронідних сполук. Естрогени екскретуються з материнським молоком.

Дидрогестерон

У середньому 63% міченого дидрогестерону після перорального прийому екскретується з сечею, період виведення становить 72 години. Дидрогестерон повністю метаболізується, основний метаболіт – 20-альфа-дигідродидрогестерон (ДГД). Цей метаболіт виявляється в сечі головним чином у вигляді глюкуроніду. Усі метаболіти зберігають структуру 4,6-діен-3-он конфігурації без 17-альфа-гідроксилювання, що і пояснює відсутність естрогенної і андрогенної дії. У разі перорального прийому дидрогестерону концентрація ДГД у плазмі вище, ніж дидрогестерону. Співвідношення AUC і C_{max} ДГД до дидрогестерону складають 40 і 25 відповідно.

Дидрогестерон швидко абсорбується. Значення T_{max} для дидрогестерону і ДГД варіюють у межах 0,5 - 2,5 годин. Період напіввиведення дидрогестерону і ДГД становить 5-7 і 14-17 годин відповідно.

На відміну від прогестерону дидрогестерон не виділяється з сечею у вигляді прегнандіолу. Завдяки цьому залишається можливість визначити синтез ендogenous прогестерону за екскрецією прегнандіолу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості.

Таблетка, яка містить 1 мг естрадіолу: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, біла таблетка з маркуванням у вигляді букви S і \square під нею з одного боку і 379 – з іншого боку. Діаметр таблетки – 7 мм;

таблетка, яка містить 2 мг естрадіолу: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, цегляно-червона таблетка зі скошеним краєм і маркуванням у вигляді букви S і \square під нею з одного боку і 379 – з іншого боку. Діаметр таблетки – 7 мм;

таблетка, яка містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, сіра таблетка з маркуванням у вигляді букви S і \square під нею з одного боку і 379 – з іншого боку. Діаметр таблетки – 7 мм;

таблетка, яка містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, жовта таблетка зі скошеним краєм і маркуванням у вигляді букви S і \square під нею з одного боку і 379 – з іншого боку. Діаметр таблетки – 7 мм.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комбі-упаковка: по 28 таблеток у блістері з ПВХ/ПВДХ- або ПВХ-плівки і алюмінієвої фольги (14 таблеток, що містять естрадіол + 14 таблеток, що містять естрадіол і дидрогестерон). В картонних коробках по 1 або 3 блістери.

Категорія відпуску. За рецептом

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 9 з 9. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Виробник. Солвей Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Місцезнаходження. Solvay Biologicals B.V., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands.

Адреса представництва в Україні: 04114 м. Київ, вул. Вишгородська, 63

тел. (044) 224-53-00, 224-53-02, 224-53-03; адреса в Інтернеті: www.solvay-pharma.com.ua.