

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ (FEMOSTON® CONTI MINI)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить дидрогестерону мікронізованого 2,5 мг і естрадіолу гемігідрату мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 0,5 мг

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гіпромелоза (HPMC 2910); крохмаль кукурудзяний; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; плівкова оболонка Жовтий1 (макрогол 3350, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Комбіновані препарати, які містять прогестагени і естрогени. Код АТС G03F A14.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок в постменопаузальний період, не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Діагностований у минулому або підозрюваний рак молочної залози.
- Встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія).
- Встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома).
- Генітальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) у минулому або наявна.
- Наявність тромбофілічних розладів (наприклад дефіцит протеїну С протеїну S або антитромбіну).
- Гостре або недавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, якщо показники функції печінки не повернулися до нормальних значень.
- Порфірія.

Спосіб застосування та дози.

Для прийому внутрішньо.

Тривале застосування комбінації: естроген і прогестаген приймають щодня без перерви. Слід приймати по одній таблетці на добу впродовж 28-денного циклу.

Фемостон® Конті міні слід приймати постійно, без перерви у прийомі таблеток з різних упаковок

Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів слід застосовувати мінімальну ефективну дозу впродовж мінімального періоду часу.

Тривалу комбіновану терапію можна починати з Фемостону® Конті міні або Фемостону® Конті залежно від часу, що минуло від початку менопаузи, та тяжкості симптомів. Залежно від клінічної відповіді, згодом дозування можна коригувати відповідно до індивідуальних потреб.

Пацієнтки, які переходять із тривалого послідовного або циклічного прийому інших препаратів, повинні завершити 28-денний цикл лікування, після чого вони можуть перейти на прийом Фемостону® Конті міні.

Пацієнтки, які переходять з тривалого прийому комбінованих препаратів, можуть починати лікування Фемостоном® Конті міні у будь-який час.

Якщо прийом таблетки Фемостону® Конті мініпропущений, її слід прийняти якомога швидше. Якщо пройшло більше 12 годин, лікування слід продовжити з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену дозу. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або появи кров'янистих виділень може бути підвищена.

Фемостон® Конті міні можна приймати незалежно від прийому їжі

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які знаходились на терапії естрадіолом/дидрогестероном під час проведення клінічних досліджень, були головний біль, біль у животі, біль /чутливість молочних залоз та біль у попереку.

Під час клінічних досліджень (n=4929), спостерігалися наступні побічні реакції з вказаною нижче частотою:

Таблиця 1

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто, $\geq 1/10$	Часто, від $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто, від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Рідко, від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Інфекції та паразитарні захворювання		Вагінальний кандидоз		
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені			Збільшення розміру лейоміоми	
З боку імунної системи			Гіперчутливість	
З боку психіки		Депресія, нервозність	Вплив на лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль	Мігрень, запаморочення		
З боку серця				Інфаркт міокарда
Судинні розлади			Венозна тромбоемболія	
З боку травного тракту	Біль у животі	Нудота, блювання, метеоризм		
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			Порушення функції печінки, в деяких випадках з жовтяницею, астеною або нездужанням і болем у животі, порушення функції жовчного міхура	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, кропив'янка, свербіж)		Ангіоневротичний набряк, судинна пурпура

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто, $\geq 1/10$	Часто, від $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто, від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Рідко, від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль у спині Біль/чутливість молочних залоз	Порушення менструального цикла (включаючи постменопаузальні кров'янисті виділення, метрорагію, менорагію, оліго-/аменорею, нерегулярні менструації, дисменорею) біль у ділянці таза, цервікальні виділення	Збільшення молочних залоз, передменструальний синдром	
Загальні розлади і реакції в місці введення препарату		Астенічні стани (астенія, втома, погане самопочуття), периферичний набряк		
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

Ризик раку молочної залози

- Повідомляється про підвищений до 2 разів ризик діагностування раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом періоду більше 5 років.
- Будь-яке підвищення ризику у пацієток, які приймають терапію тільки естрогеном, істотно нижче, ніж у тих, хто приймає комбінації естрогену з прогестагенами.
- Рівень ризику залежить від тривалості застосування
- У 9-17 з 1000 жінок віком від 50 до 79 років, які не приймають ЗГТ протягом п'яти років, діагностують рак молочної залози.
- У 13-23 з 1000 жінок віком від 50 до 79 років, які приймають естроген-прогестагенову ЗГТ протягом 5 років, діагностують рак молочної залози (тобто додаткових 4-6 випадків).

Ризик раку ендометрія

Жінки у періоді постменопаузи зі збереженою маткою

Ризик раку ендометрія становить близько 5 випадків на кожну 1000 жінок зі збереженою маткою, які не приймають ЗГТ.

Призначення ЗГТ із застосуванням тільки естрогену жінкам зі збереженою маткою не рекомендується внаслідок підвищеного ризику раку ендометрія (дивись розділ "Особливості застосування"). Залежно від тривалості застосування тільки естрогену та дози, підвищення ризику раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалось від 5 до 55 додаткових випадків, діагностованих у кожній 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання прогестагену до терапії тільки естрогеном протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищенню ризику. Під час дослідження MWS застосування протягом п'яти років комбінованої (послідовної або постійної) ЗГТ не підвищувало ризик раку ендометрія (відношення ризику 1,0 (0,8-1,2)).

Рак яєчників

Тривале застосування ЗГТ тільки естрогеном або комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ асоціювалось з дещо підвищеним ризиком раку яєчників. Під час дослідження MWS річна ЗГТ призводила до 1 додаткового випадку на 2500 жінок, які приймали таку терапію.

Ризик венозної тромбоемболії

ЗГТ асоціюється з підвищенням у 1,3-3 рази відносного ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. Виникнення такого явища є більш ймовірним впродовж першого року застосування (дивись розділ "Особливості застосування").

У 4-7 з 1000 жінок віком від 50 років, які не приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років можливе утворення тромбу у венах.

У 9-12 з 1000 жінок віком від 50 років, які приймають естроген-прогестагенову ЗГТ протягом п'яти років, можливе утворення тромбу у венах (тобто додаткових 5 випадків).

Ризик ішемічної хвороби серця

Ризик ішемічної хвороби серця дещо підвищений у жінок віком від 60 років, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ (дивись розділ "Особливості застосування").

Ризик ішемічного інсульту

Застосування тільки естрогену та естроген-прогестагенової терапії асоціюється з підвищенням до 1,5 рази відносного ризику ішемічного інсульту. Ризик геморагічного інсульту на застосування ЗГТ не підвищується.

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування оскільки базовий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростає з віком (дивись розділ "Особливості застосування").

У 8 з 1000 жінок віком від 50 років, які не приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років можливе виникнення ішемічного інсульту.

У 11 з 1000 жінок віком від 50 років, які приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років, можливе виникнення ішемічного інсульту (тобто додаткових 3 випадки).

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з лікуванням естрогеном/прогестагеном (включаючи естрадіол/дидрогестерон):

- *новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології:* естрогензалежні новоутворення, як доброякісні, так і злоякісні, наприклад рак ендометрія, рак яєчників. Збільшення розміру прогестагензалежних новоутворень (наприклад менінгіоми);
- *з боку крові та лімфатичної системи:* гемолітична анемія;
- *з боку імунної системи:* системний червоний вовчак;
- *з боку обміну речовин та харчування:* гіпертригліцеридемія;
- *з боку нервової системи:* можлива деменція, хорея, загострення епілепсії;
- *з боку органів зору:* збільшення кривизни рогівки, непереносимість контактних лінз;
- *з боку репродуктивної системи і молочних залоз:* фіброзно-кістозні зміни в молочних залозах, ерозія шийки матки;
- *судинні розлади:* артеріальна тромбоемболія;
- *з боку травної системи:* панкреатит (у жінок з уже існуючою гіпертригліцеридемією);
- *з боку шкіри та підшкірної клітковини:* мультиформна еритема, вузлова еритема, хлоазма або мелазма, які можуть залишатися після відміни препарата;
- *з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* судоми нижніх кінцівок;
- *відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження:* підвищений загальний рівень гормонів щитовидної залози;
- *вроджені та спадкові генетичні розлади:* погіршення перебігу порфірії
- *з боку нирок та сечовивідних шляхів:* нетримання сечі.

Передозування.

Як естрадіол, так і дидрогестерон є речовинами з низькою токсичністю. При передозуванні можуть виникати такі симптоми, як нудота, блювання, чутливість молочних залоз, запаморочення, біль у животі, сонливість / втомлюваність, та кровотеча відміни. Мало ймовірно, що при передозуванні буде потрібне будь-яке специфічне симптоматичне лікування. Це також стосується випадків передозування у дітей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фемостон® Конті міні не показаний для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала під час лікування Фемостоном® Конті міні, прийом препарату слід негайно припинити. На сьогодні результати більшості епідеміологічних досліджень щодо випадкового впливу на плід комбінації естрогенів і прогестагенів указують на відсутність тератогенного або фетотоксичного ефекту. Достатніх даних щодо застосування естрадіолу/дидрогестерону вагітним немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Фемостон® Конті міні не показаний для застосування у період годування груддю.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Особливості застосування.

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

Докази щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку, співвідношення переваг та ризиків у таких жінок може бути сприятливішим, ніж у старших жінок.

Медичне обстеження/подальше 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, враховуючи дані анамнезу, протипоказання і застереження до застосування даного препарату. Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і обсяг яких визначається індивідуально. Жінок слід поінформувати, про які зміни в молочних залозах необхідно повідомляти лікаря або медичній сестрі (див. «Рак молочної залози» нижче). Обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад мамографію, слід проводити відповідно до існуючої практики скринінгу, модифікованої залежно від індивідуальних потреб.

Захворювання, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнток

За наявності будь-якого із вказаних нижче захворювань на даний момент, у минулому та/або їх погіршенні під час вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнткам слід знаходитися під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що ці стани можуть рецидивувати або їх перебіг погіршуватися під час лікування Фемостоном® Конті міні. До них належать:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику виникнення тромбоемболічних порушень (див. нижче);
- фактори 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

Терапію необхідно припинити у разі виявлення протипоказання, а також у таких ситуаціях:

- поява жовтяниці або порушення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску
- поява вперше мігреноподібного головного болю;
- вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома

У жінок з інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії ендометрія і карциноми підвищується при призначенні тільки естрогенів протягом тривалого періоду часу. Помічене зростання ризику раку ендометрія серед жінок, які приймають тільки естроген, коливається від 2 до 12 разів порівняно з тими, хто не приймає його, залежно від тривалості лікування і дози естрогену. Після припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом як мінімум 10 років.

Додавання прогестагену циклічно протягом мінімум 12 днів 28-денного циклу або безперервна комбінована естроген-прогестагенова терапія у жінок з збереженою маткою може запобігати надмірному ризику, що асоціюється з ЗГТ із застосуванням тільки естрогену.

Протягом перших місяців лікування можуть виникати проривні маткові кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо вони виникають при лікуванні через деякий час або тривають після припинення терапії, необхідно з'ясувати їх причину, що може передбачати біопсію ендометрія для виключення якісних новоутворень ендометрія.

Рак молочної залози

Загальні дані свідчать про підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову та, ймовірно, тільки естрогенову ЗГТ, що залежить від тривалості ЗГТ.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Дослідження показали підвищений ризик виникнення раку молочної залози у жінок, які застосовують комбіновану естроген-прогестагенову терапію як ЗГТ, що стає очевидним приблизно після 3 років.

Терапія тільки естрогеном

Дослідження WHI не виявило підвищення ризику раку молочної залози у жінок після істеректомії, які приймають ЗГТ із застосуванням тільки естрогену. В ході обсерваційних досліджень переважно повідомлялося про незначне підвищення ризику діагностування раку молочної залози, що є суттєво нижчим, ніж у пацієнок, які приймають комбінації естрогену і прогестагену.

Підвищений ризик стає очевидним протягом кількох років застосування але повертається до початкового рівня протягом декількох років (не більше 5) після припинення лікування.

ЗГТ, особливо комбінована естроген-прогестагенова терапія, підвищує щільність мамографічних зображень, що може негативно вплинути на радіологічне виявлення раку молочної залози.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає значно рідше, ніж рак молочної залози. Довготривале (не менше 5-10 років) застосування ЗГТ тільки препаратами естрогену було пов'язано з незначним підвищенням ризику раку яєчників. Деякі дослідження, зокрема дослідження WHI свідчать, що довгострокове застосування комбінованої ЗГТ може спричинити такий же або дещо нижчий ризик.

Венозна тромбоемболія

ЗГТ пов'язана з 1,3-3-разовим підвищенням ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневих судин. Виникнення такої події ймовірніше у перший рік проведення ЗГТ, ніж пізніше.

Пацієнтки з відомими тромбофілічними станами мають підвищений ризик ВТЕ, і ЗГТ може додатково збільшувати цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана цій групі пацієнок.

Загально визнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) і рак. Єдиної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ немає.

Як і для всіх післяопераційних пацієнтів, необхідно вжити профілактичних заходів для запобігання ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо тривала іммобілізація необхідна після планової операції, рекомендується тимчасове припинення ЗГТ за 4-6 тижнів до втручання. Лікування не слід поновлювати, поки жінка не відновить свою рухливість повністю.

Жінкам без особистого анамнезу ВТЕ, але за наявності в анамнезі у родичів першого ступеня родинного зв'язку тромбозу у молодому віці, можна запропонувати скринінг після ретельного обговорення його обмежень (при скринінгу виявляють тільки частину тромбофілічних розладів).

ЗГТ протипоказана, якщо тромбофілічні розлади виявлені у членів сім'ї та/або якщо порушення етяжкими (наприклад недостатність антитромбіну, протеїну S або протеїну Сабо комбінація розладів).

Для жінок, які вже приймають постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризики застосування ЗГТ.

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Немає отриманих у ході рандомізованих контрольованих досліджень доказів захисту від інфаркту міокарда у жінок з або без ІХС, які приймали комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ або ЗГТ тільки естрогеном.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Відносний ризик виникнення ІХС на тлі застосування комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ є дещо підвищеним. Оскільки базовий абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС, зумовлених застосуванням естрогенів і прогестагенів дуже мала у здорових жінок у близькому до менопаузи віці, але буде зростати з віком.

Тільки естроген

Дані рандомізованих контрольованих досліджень не показали підвищеного ризику ІХС у жінок після гістеректомії які приймають терапію із застосуванням тільки естрогену.

Ішемічний інсульт

Комбінована естроген-прогестагенова та тільки естрогенова терапії асоціюються зі підвищенням до 1,5 рази ризику ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється віком або часом, що минуло після настання менопаузи. Проте, оскільки базовий ризик інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з віком.

Інші стани

Естрогени можуть спричинити затримку рідини, і тому необхідно уважно стежити за станом пацієнтів, які мають порушення функції серця або нирок.

Жінки з існуючою раніше гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним спостереженням під час проведення терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, оскільки у таких жінок при лікуванні естрогенами спостерігалися рідкісні випадки значного збільшення рівня тригліцеридів плазми крові, що призводило до панкреатиту.

Естрогени збільшують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), призводячи до збільшення концентрації циркулюючих загальних гормонів щитовидної залози, яку визначають за рівнем зв'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 вільного трийодтироніну і тироксину змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці – кортикостероїдзв'язуючого глобуліну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, – можуть підвищуватися, що призводить до збільшення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати концентрації інших білків плазми (ангіотензиногену/субстрату реніну, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

Немає ніяких переконливих доказів поліпшення когнітивної функції. Були отримані деякі дані про підвищений ризик розвитку ймовірної деменції у жінок, які починають застосування ривалої комбінованої або тільки естрогенової ЗГТ у віці понад 65 років.

Пацієнткам з рідкісними спадковими захворюваннями – непереносимість галактози, недостатність лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози – не слід приймати даний препарат.

Фемостон® Конті міні не належить до засобів контрацепції.

Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Фемостон® Конті міні не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарських взаємодій не проводилися.

Ефективність естрогенів і прогестагенів може порушуватися

- Метаболізм естрогенів і прогестагенів може посилюватися при одночасному застосуванні речовин з відомою здатністю індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарського засобу, особливо ферменти 2В6, 3А4, 3А5, 3А7 системи цитохрому Р450. До таких речовин належать протисудомні засоби (наприклад фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн) та протимікробні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренс).
- Незважаючи на те, що ритонавір і нелфінавір відомі як потужні інгібітори СYP450, 3А4, А5, А7, при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами вони, навпаки, активують вказані ферменти.
- Рослинні препарати, компонентом яких є звіробій перфорований (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів завдяки впливу на СYP450, 3А4.
- Клінічно доведено, що підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може призвести до послаблення їх ефекту і зміни профілю маткових кровотеч.

Естрогени можуть перешкоджати метаболізму інших лікарських засобів

Естрогени можуть пригнічувати ферменти СYP450, що беруть участь у метаболізмі лікарського засобу, шляхом конкурентної інгібіції. Це особливо слід враховувати стосовно лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як:

- такролімус і циклоспорин А (СYP450 3А4, 3А3);
- фентаніл (СYP450 3А4);
- теофілін (СYP450 1А2).

Клінічно це може призвести до збільшення плазмових рівнів таких речовин до токсичних концентрацій. Таким чином, може знадобитися ретельний моніторинг лікарського засобу протягом тривалого періоду, а також зменшення дози такролімусу, фентанілу, циклоспорину А та теофіліну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіол

Активний компонент, 17β-естрадіол, хімічно та біологічно подібний до ендogenous естрадіолу людини. Естрадіол замщує втрату продукції естрогену у жінок у менопаузі та полегшує симптоми менопаузи.

Дидрогестерон

Дидрогестерон – це активний при пероральному прийомі прогестаген, дія якого порівнянна з дією прогестерону, що вводиться парентерально.

У зв'язку з тим, що естрогени стимулюють зростання ендометрія, монотерапія естрогенами підвищує ризик гіперплазії і раку ендометрія. Додавання до терапії прогестагену значно знижує індукований естрогенами ризик гіперплазії ендометрія у жінок збереженою маткою.

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч.

Зменшення симптомів менопаузи спостерігалось під час перших декількох тижнів лікування.

При прийомі препарату Фемостон® Конті міні починаючи з 4 тижня лікування зменшення помірних і тяжких гарячих припливів було статистично значущим порівняно з плацебо. Кількість помірних і тяжких гарячих припливів продовжувала знижуватися до кінця періоду лікування на 13 тижні. Під час двох досліджень аменорея (відсутність кровотеч або кров'янистих виділень) спостерігалася у 91 % і 88 % жінок відповідно впродовж 10-12 місяців лікування. Нерегулярні кровотечі або кров'янисті виділення з'являлися у 10 % і 21 % жінок під час перших 3 місяців лікування, і 9 % і 12 % – під час 10-12 місяців лікування.

Фармакокінетика.

Естрадіол

Всмоктування

Всмоктування естрадіолу залежить від розміру частинокна відміну від перорально введеного кристалічного естрадіолу, що погано всмоктується, мікронізований естрадіол швидко всмоктується з травного тракту.

Утаблиці 2 представлені середні постійні фармакокінетичні показники естрадіолу (E2), естрону (E1) та естрону сульфату (E1S) для кожної дози мікронізованого естрадіолу.

Дані представлені як середні (SD).

Таблиця 2

Естрадіол 0,5 мг				
Параметри	E2	E1	Параметри	E1S
C_{max} (пг/мл)	34,8 (30,4)	182 (110)	C_{max} (нг/мл)	6,98 (3,32)
C_{min} (пг/мл)	-	-	-	-
C_{av} (пг/мл)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC_{0-t} (пг*год/мл)	516 (383)	2959 (2135)	AUC_{0-t} (нг*год/мл)	82,0 (42,6)

Розподіл

Естрогени визначаються в незв'язаному або зв'язаному стані. Близько 98-99% дози естрадіолу зв'язується з протеїнами плазми крові, з яких 30-52% з альбуміном та близько 46-69% з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Метаболізм

Після перорального застосування естрадіол активно метаболізується Основними некон'югованими і кон'югованими метаболітами є естрон і естрону сульфат. Ці метаболіти можуть відігравати роль в естрогенній активності безпосередньо або після перетворення на естрадіол. Естрону сульфат може проходити через ентерогепатичну циркуляцію.

Виведення

У сечі основними сполуками є глюкуроніди естрону та естрадіолу. Період напіввиведення становить від 10 до 16 годин. Естроген екскретується з грудним молоком.

Залежність від дози та часу

При щоденному застосуванні Фемостону® Конті міні концентрація естрадіолу досягає рівноважного стану приблизно через п'ять днів. У більшості випадків концентрація рівноважного стану досягається в проміжку від 8 до 11 дня прийому.

Дидрогестерон

Всмоктування

Після перорального застосування дидрогестерон швидко всмоктується з T_{max} між 0,5 та 2,5 годинами. Абсолютна біодоступність дидрогестерону (пероральна доза 20 мг порівняно з внутрішньовенною інфузією 7,8 мг) становить 28 %.

Утаблиці 3 представлені середні постійні фармакокінетичні показники встановленої дози дидрогестерону (Д) та дигідродидрогестерону (ДГД).

Дані представлені як середні (SD).

Таблиця 3

Дидрогестерон 2,5 мг		
Параметри	Д	ДГД
C_{max} (нг/мл)	0.759 (0.313)	18.9 (7.22)
C_{min} (нг/мл)	0.0309 (0.0209)	-
C_{av} (нг/мл)	0.117 (0.0455)	-
AUC_{0-t} (нг*год/мл)	2.81 (1.09)	90.4 (44.1)

Розподіл. Після внутрішньовенного введення дидрогестерону рівноважний об'єм розподілу становить приблизно 1400 л. Дидрогестерон та ДГД зв'язуються з білками плазми крові більше, ніж на 90%.

Метаболізм. Після перорального введення дидрогестерон швидко метаболізується з утворенням ДГД. Рівні

основного активного метаболіту 20 α -дигідродигестеронудосягають піка приблизно через 1,5 години після прийому. Рівні ДГД у плазмі значно вищі порівняно з вихідною речовиною. Відношення AUC і C_{max} ДГД і дигестерону становлять близько 40 і 25 відповідно. Середній кінцевий період напіввиведення дигестерону та ДГД коливається між 5-7 і 14-17 годинами відповідно. Загальною властивістю всіх метаболітів є збереження 4,6-дієн-3-онової конфігурації вихідної сполуки і відсутність 17 α -гідроксилування. Цим пояснюється відсутність естрогенного і андрогенного ефектів дигестерону.

Виведення. Після перорального прийому міченого дигестерону в середньому 63 % дози виводиться з сечею. Загальний плазмовий кліренс становить 6,4 л/хв. Повне виведення здійснюється протягом 72 годин. ДГД наявний у сечі переважно у вигляді кон'югату з глюкоуроновою кислотою.

Залежність від дози і часу. Фармакокінетика при одноразовому і багаторазовому застосуванні має лінійний характер у діапазоні пероральних доз від 2,5 до 10 мг. Порівняння кінетики одноразової і багаторазових доз показує, що фармакокінетика дигестерону та ДГД не змінюється в результаті повторного застосування. Рівноважний стан досягався після 3 днів лікування.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з написом «379» з одного боку.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка. По 28 таблеток у блистері. По 1 або 3 блистери в картонній коробці.

Умови відпуску. За рецептом.

Виробник. Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди/Abbott Biological B.V., The Netherlands

Місцезнаходження. Веєрвег 12, 8121 AA Ольст, Нідерланди/Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands

Заявник. Абботт Хелскеа Продактс Б. В., Нідерланди/Abbott Healthcare Products B. V., The Netherlands

Місцезнаходження. С. Д. ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веєсп, Нідерланди/C. J. van Houtenlaan 36, 1381 SP Weesp, The Netherlands

Дата останнього перегляду.

Повідомити Абботт про небажане явище при застосуванні препарату або про скаргу на якість препарату Ви можете за телефонами (цілодобово):
в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 6080; в Республіці Білорусь +375 17 256 7920, в Республіці Узбекистан + 998 71 129 0550.