



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

14.10.2013 № 164-1209/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Фемостон 1/10

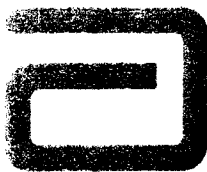
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо ООО «Эбботт Лэбораториз» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Фемостон 1/10 (МНН: Дидрогестерон + Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1,0 мг + 1,0 мг / 10 мг, производства «Эбботт Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды (регистрационное удостоверение П N011361/01 от 02.11.2009).

Приложение: на 7 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А. Мурашко



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Специалистам здравоохранения

Дата: 04 октября 2013 г.

**Re: Изменения информации по безопасности препарата Фемостон® 1/10
(Дидрогестерон + Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Фемостон® 1/10 (Дидрогестерон + Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды, на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-434785/ИД/ИЗМ-У от 12.08.2013).

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*):

ТЕКСТ ИЗМЕНЕНИЙ

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом Фемостон® 1/10 предупреждает потерю костной массы в *постменопаузальном периоде или после овариозэктомии*.

Фармакокинетика

Эстрадиол

Распределение

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

Метаболизм

Эстрогена сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции.

Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы

При ежедневном приеме препарата Фемостон® 1/10 концентрация эстрадиола достигает постоянной величины примерно через 5 дней.

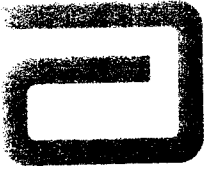
Дидрогестерон

Всасывание

Время наступления максимальной концентрации (T_{max}) для дидрогестерона варьируют от 30 минут до 2,5 часов.

Распределение

Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы.



Метаболизм

Максимальная концентрация ДГД в плазме крови достигается приблизительно через 1,5 ч после приема препарата. Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию дидрогестерона, соотношения значений площади под кривой “концентрация-время” (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25 соответственно.

Выведение

Общий плазменный клиренс – 6,4 л/мин.

Зависимость концентрации дидрогестерона от времени и дозы

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

Стационарное состояние было достигнуто через 3 дня после лечения препаратом Фемостон® 1/10.

Противопоказания

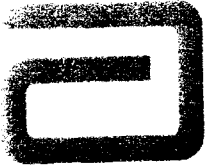
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).
- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома).
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоемболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоемболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения).
- Врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным и венозным тромбозам, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²).

Прием препарата Фемостон® 1/10 следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:

- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигреноподобной головной боли.

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

- Наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-ой степени родства с раком молочной железы).
- Доброкачественные опухоли печени.



Способ применения и дозы

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

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата.

Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического *режима приема* препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на Фемостон[®] 1/10. Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного *режима* терапии, могут начать прием Фемостон[®] 1/10 в любой день. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность "прорывного" маточного кровотечения или *мажущих кровянистых выделений*.

Побочное действие

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

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

очень часто – от 1 на 10 случаев;

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

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

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

очень редко – менее 1 на 10000 случаев.

Со стороны нервной системы:

Очень часто – головная боль.

Часто – мигрень, головокружение.

Психические нарушения:

Часто – депрессия, нервозность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко – инфаркт миокарда.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто – боль в животе.

Часто – тошнота, рвота, метеоризм.

Со стороны гепатобилиарной системы:

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

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень часто – напряжение /болезненность молочных желез.

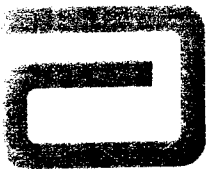
Часто – менструальные расстройства (в т.ч., мажущие кровянистые выделения в постменопаузе, метrorрагия, меноррагия, олиго-/аменорея, нерегулярные менструации, дисменорея), боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища.

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

Со стороны иммунной системы:

Нечасто – повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:



Очень часто – боль в спине (пояснице).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

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

Редко – сосудистая пурпура, ангионевротический отек.

Общие расстройства:

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

Прочие:

Часто – увеличение массы тела.

Нечасто – снижение массы тела.

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

- **Со стороны системы кроветворения:** гемолитическая анемия.
- Со стороны нервной системы: **риск развития деменции у женщин, начинающих применение препаратов для ЗГТ, в возрасте старше 65 лет, хорея, провоцирование приступов эпилепсии.**
- **Со стороны органов зрения:** **непереносимость контактных линз, увеличение кривизны роговицы.**
- **Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:** **хлоазма и/или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата, мультиформная эритема, узловатая эритема.**
- **Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:** **судороги в мышцах нижних конечностей.**
- Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: **фиброзно-кистозная мастопатия, эрозия шейки матки.**
- **Врожденные и наследственные нарушения:** **ухудшение течения сопутствующей порфирии.**

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

- Усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением **интенсивности кровянистых выделений из влагалища.**

Особые указания

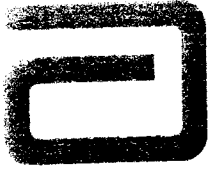
Сведения о рисках, связанных с ЗГТ в случае преждевременной менопаузы, ограничены.

Из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, отношение польза/риск у них может быть в пользу ЗГТ по сравнению с женщинами более старшего возраста.

Медицинское обследование

Во время лечения препаратом Фемостон® 1/10 рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев.

Гиперплазия эндометрия



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

Венозная тромбоземболия

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

При наличии тромбоземболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза. Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо внимательно рассматривать назначение ЗГТ с точки зрения соотношения "польза/риск".

При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае серьезности или тяжести дефекта (например, недостаточность антитромбина III, протеина S или C, а также при комбинации дефектов), ЗГТ противопоказана.

Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоземболии, назначение ЗГТ, которая увеличивает этот риск, противопоказано.

В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²), беременность или послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства у всех послеоперационных

больных необходимо рассмотреть вопрос о профилактических мерах.

В случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства, за 4-6 недель до этого рекомендуется прекращение ЗГТ, и лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не восстановится подвижность.

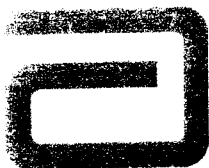
Если ВТЭ развивается уже после начала терапии, то следует прекратить прием препарата, а пациентки должны быть информированы, что они должны немедленно обратиться к своему врачу в случае наблюдения у себя какого-либо потенциально тромбоземболического симптома (например, болезненная отёчность ног, внезапная боль в груди, одышка).

Рак молочной железы и рак яичников

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

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

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



ООО «Эбботт Лэбораториз»

Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

такой же или несколько меньшей степени повышать риск развития данной патологии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в случае комбинированной терапии эстрогеном-прогестагеном

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

Риск ишемического инсульта

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогеном связаны с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при получении ЗГТ не повышается. Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом.

Другие состояния

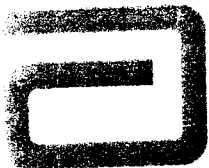
Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение ЗГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций
Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы.*

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Фемостон® 1/10 (Дидрогестерон + Эстрадиол), а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Фемостон® 1/10 (Дидрогестерон + Эстрадиол), просим Вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лэбораториз» по следующему адресу:

125171, г.Москва, Ленинградское шоссе 16а, строение 1,
Бизнес центр «Метрополис»
Телефон: +7 495 258 42 80
Факс: +7 495 258 42 81
Email: abbott-russia@abbott.com

Дополнительно, необходимо направлять сообщения о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведшей к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности; о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению; об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу:

109074, г. Москва, Славянская площадь 4, строение 1,
Телефон/Факс: +7 499 578 01 31
Email: pharm@roszdravnadzor.ru

С уважением,
Алексей Ряхин
Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"