

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ (FEMOSTON® CONTI MINI)

Склад:

діючі речовини: дидрогестерон; естрадіол;

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 Жовтий 1 (макрогол 3350, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування захворювань сечостатевої системи та статеві гормони. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Дидрогестерон та естроген. Код АТХ G03F A14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіол

Активний компонент, 17 β -естрадіол, хімічно та біологічно подібний до ендogenous естрадіолу людини. Естрадіол заміщує втрату продукування естрогену у жінок у період менопаузи 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 ріст ендометрія, монотерапія естрогенами підвищує ризик розвитку гіперплазії і раку ендометрія. Додавання до терапії прогестагену значно знижує індукований естрогенами ризик гіперплазії ендометрія у жінок зі збереженою маткою.

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч.

Зменшення симптомів менопаузи спостерігалось під час перших кількох 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 під час 10–12-го місяців лікування. Нерегулярні кровотечі та/або кров'яністі виділення з'являлися у 10 % і 21 % жінок під час перших 3 місяців лікування, та у 9 % і 12 % – під час 10–12-го місяців лікування.

Фармакокінетика.

Естрадіол

Всмоктування

Всмоктування естрадіолу залежить від розміру часток. Мікронізований естрадіол швидко всмоктується з травного тракту.

У таблиці 1

представлено середні рівноважні фармакокінетичні показники естрадіолу (E2), естрону (E1) та естрону сульфату (E1S) для кожної дози мікронізованого естрадіолу. Дані представлено як середні (SD).

Таблиця 1

Естрадіол 0,5 мг				
Показники	E2	E1	Показники	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 брати участь у ентерогепатичній циркуляції.

Виведення

У сечі основними сполуками є глюкуроніди естрону та естрадіолу. Період напіввиведення становить від 10 до 16 годин. Естрогени проникають у грудне молоко.

Залежність від дози та часу

При щоденному застосуванні препарату ФЕМОСТОН® 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} 0,5–2,5 години. Абсолютна біодоступність дидрогестерону (пероральна доза 20 мг порівняно з внутрішньовенною інфузією 7,8 мг) становить 28 %.

У таблиці 2 представлено середні рівноважні фармакокінетичні показники дидрогестерону (Д) та дигідродидрогестерону (ДГД). Дані представлено як середні (SD).

Таблиця 2

Дидрогестерон 2,5 мг		
Показники	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 -дигідродидрогестерону (ДГД) досягають піка приблизно через 1,5 години після прийому. Рівні ДГД у плазмі значно вищі порівняно з вихідною речовиною. Відношення AUC і C_{max} ДГД до дидрогестерону становлять близько 40 і 25 відповідно. Середній кінцевий період напіввиведення дидрогестерону 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 -гідроксилювання. Цим пояснюється відсутність естрогенного і андрогенного ефектів дидрогестерону.

Виведення.

Після перорального прийому міченого дидрогестерону в середньому 63 % дози виводиться з сечею. Загальний плазмований кліренс становить 6,4 л/хв. Повне виведення здійснюється протягом 72 годин. ДГД наявний у сечі переважно у вигляді кон'югата з глюкуроною 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 дидрогестерону та ДГД не змінюється в

результаті повторного застосування. Рівноважний стан досягався після 3 днів лікування.

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 C, протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Гостре або недавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, якщо показники функції печінки не нормалізувалися.
- Порфірія.

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 лікарських засобів, особливо ферменти 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 системи цитохрому P450. До таких речовин належать протисудомні засоби (наприклад фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн) та протиінфекційні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

- Незважаючи на те, що ритонавір і нелфінавір відомі як потужні інгібітори CYP450 3A4, A5, A7, при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами вони, навпаки, індукують вказані ферменти.

- Рослинні препарати, компонентом яких є звіробій перфорований (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів завдяки впливу на CYP450 3A4.

- 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 CYP450, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, шляхом конкурентної інгібіції. Це особливо слід враховувати стосовно лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як:

- такролімус і циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3);
- фентаніл (CYP450 3A4);
- теофілін (CYP450 1A2).

Клінічно це може призвести до збільшення плазмових рівнів таких речовин до токсичних концентрацій. Таким чином, може бути потрібний ретельний моніторинг рівня лікарських засобів протягом тривалого періоду, а також зменшення дози такролімусу, фентанілу, циклоспорину А та теофіліну.

Особливості застосування.

Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою у жінок, замісну гормональну терапію (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, і 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 гінекологічне обстеження і обстеження 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 лікареві 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 клінічних потреб.

Захворювання, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнок

Пацієнткам, у яких наявні будь-які із вказаних нижче захворювань на даний момент, у минулому та/або їх погіршення під час вагітності або попередньої гормональної терапії, слід знаходитися під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що ці стани можуть рецидивувати або їх перебіг погіршуватися під час лікування препаратом ФЕМОСТОН® 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);
- епілепія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз.

Причини для негайного припинення терапії

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

- поява жовтяниці або погіршення 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. Помічено зростання ризику раку ендометрія у 2–12 разів у жінок, які приймають тільки естроген, порівняно з тими, хто не приймає його, залежно від тривалості лікування і дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом як мінімум 10 років.

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

Протягом перших місяців лікування можливі проривні маткові кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо вони виникають через деякий час від початку лікування або тривають після його припинення, необхідно з'ясувати їх причину, що може включати проведення біопсії ендометрія для виключення злоякісних новоутворень.

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Терапія тільки естрогеном

Дослідження Women's Health Initiative study (WHI) не виявило підвищення ризику раку молочної залози у жінок після гістеректомії, які приймають ЗГТ із застосуванням тільки естрогену. В ході обсерваційних досліджень переважно повідомлялося про незначне підвищення ризику діагностування раку молочної залози, що є істотно нижчим, ніж у пацієнток, які приймають комбінації естрогену і прогестагену (див. розділ «Побічні реакції»).

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. Епідеміологічні дані, отримані в результаті широкого метааналізу, засвідчили дещо підвищений ризик у жінок, які застосовують монотерапію естрогеном або комбінацію естрогену з прогестагеном як замісну гормональну терапію; цей ризик проявляється протягом 5 років застосування та зменшується з часом після припинення терапії. Деякі інші дослідження, зокрема дослідження WHI, свідчать, що застосування комбінованих ЗГТ може бути пов'язане з таким самим або дещо нижчим ризиком (див. розділ «Побічні реакції»).

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 такого явища ймовірніше у перший рік проведення ЗГТ, ніж пізніше (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтки з відомими тромбофілічними станами мають підвищений ризик ВТЕ, і ЗГТ може додатково збільшувати цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана цій групі пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).

Загальновизнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), 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 обмеженості (при скринінгу виявляють тільки частину тромбофілічних розладів).

ЗГТ протипоказана, якщо виявлено тромбофілічний розлад, який відрізняється від виду тромбозу у членів сім'ї, або якщо розлад є тяжким (наприклад недостатність антитромбіну, протеїну S або протеїну C або комбінація розладів).

Для жінок, які вже приймають постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризику 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 набрякlosti ноги, раптового болю у грудній клітці, задишки).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не отримано 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.

Терапія тільки естрогеном

Дані рандомізованих контрольованих досліджень не показали підвищеного ризику ІХС у жінок після гістеректомії, які отримують терапію тільки естрогеном.

Ішемічний інсульт

Комбінована естроген-прогестагенова та тільки естрогенова терапії асоціюються з підвищенням до 1,5 раза ризику ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком або часом, що минув після настання менопаузи. Проте, оскільки базовий ризик інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші стани

Естрогени можуть спричиняти 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 замісної терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, оскільки у таких жінок при лікуванні естрогенами спостерігалися рідкісні випадки значного збільшення рівня тригліцеридів у плазмі 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 тироксину і трийодтироніну не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці крові – 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/ реніну субстрату, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

ЗГТ не поліпшує когнітивну функцію. Були отримані деякі дані про підвищений ризик розвитку можливої деменції у жінок, які починають застосування тривалої комбінованої або тільки естрогенової ЗГТ у віці понад 65 років.

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

Комбінована естроген/прогестагенова терапія не належить до способів контрацепції.

Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ не показаний для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала під час лікування препаратом ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ, прийом препарату слід негайно припинити.

На сьогодні результати більшості епідеміологічних досліджень щодо випадкового впливу на плід комбінації естрогенів і прогестагенів вказують на відсутність тератогенного або фетотоксичного ефекту.

Достатніх даних
щодо застосування естрадіолу/дидрогестерону вагітним немає.

Годування груддю

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ не показаний для застосування у період годування груддю.

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

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривалу комбіновану терапію можна починати з препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ або ФЕМОСТОН® КОНТІ залежно від часу, що минув 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 препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ. Пацієнтки, які переходять з тривалого прийому комбінованих препаратів, можуть починати лікування препаратом ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ у будь-який час.

Якщо прийом таблетки пропущений, 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.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

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. Малоімовірно, що при передозуванні буде потрібне будь-яке специфічне симптоматичне лікування. Це також стосується випадків передозування у дітей.

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 спині.

Під час клінічних досліджень (n=4929) спостерігалися побічні реакції, які згруповані у таблиці 3 за відповідною частотою.

Таблиця 3

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто ≥1/10	Часто від ≥1/100 до <1/10
Інфекції та паразитарні захворювання		Вагінальний кандидоз
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені		
З боку імунної системи		
З боку психіки		Депресія, нервозність
З боку нервової системи	Головний біль	Мігрень, запаморочення
З боку серця		
Судинні розлади		
З боку травного тракту	Біль у животі	Нудота, блювання, метеоризм
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, кропив'янка, свербіж)

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Біль у спині	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль/чутливість молочних залоз	Порушення менструального циклу (включаючи постменопаузальні кров'янисті виділення, метрорагію, менорагію, дисменорею, аменорею, нерегулярні менструації, дисменорейну біль, цервікальні виділення)
Загальні розлади і реакції в місці введення препарату		Астенічні стани (астенія, нездужання), периферичний набряк
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження		Збільшення маси тіла

* Додаткову інформацію див. нижче.

Ризик раку молочної залози

- § Повідомляється про підвищений до 2 разів ризик діагностування раку молочної залози у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом періоду більше 5 років.
- § Підвищений ризик у пацієнток, які приймають тільки естроген, є істотно нижчим, ніж у тих, хто приймає комбінації естрогену з прогестагенами.
- § Рівень ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості 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 через підвищений ризик раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від тривалості застосування терапії тільки естрогеном та дози естрогену підвищення ризику раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалося 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 Million Women Study (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

Застосування ЗГТ тільки естрогеном або комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ асоціювалось з дещо підвищеним ризиком діагностування раку яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

В даних метааналізу, отриманих з 52 епідеміологічних досліджень, повідомлялось про підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які застосовували ЗГТ, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували ЗГТ (відношення ризику 1,43, 95% ДІ 1,31–1,56). У жінок віком від 50 до 54 років, які застосовували ЗГТ протягом 5 років, це спричиняло 1 додатковий випадок на 2000 жінок. У жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовували ЗГТ, рак яєчників діагностується приблизно у 2 на 2000 жінок протягом 5 років.

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 імовірним впродовж першого року застосування ЗГТ (див. 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик ішемічного інсульту

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

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але оскільки базовий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з віком (див. 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, спадкові та генетичні розлади: погіршення перебігу порфірії;
- § з боку нирок та сечовивідних шляхів: нетримання сечі.

Термін придатності. 4 роки.

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

Упаковка. По 28 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Веєрвег 12, 8121 АА Ольст, Нідерланди/Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands.