

Состав

действующие вещества: дидрогестерон; эстрадиол;

1 таблетка содержит дидрогестерона микронизированного 2,5 мг и эстрадиола гемигидрата микронизированного, что эквивалентно эстрадиола 0,5 мг

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, гипромеллоза (HPMC 2910) крахмал кукурузный кремния диоксид коллоидный магния стеарат пленочная оболочка Желтый 1 (макрогол 3350, спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые, двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «379» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Эстрадиол

Активный компонент, 17 β -эстрадиол, химически и биологически подобный эндогенного эстрадиола человека. Эстрадиол замещает потерю выработки эстрогена у женщин в период менопаузы и облегчает симптомы менопаузы.

Дидрогестерон

Дидрогестерон - это активный при пероральном приеме прогестаген, действие которого сравнима с действием прогестерона, вводимого парентерально.

В связи с тем, что эстрогены стимулируют рост эндометрия, монотерапия эстрогенами повышает риск развития гиперплазии и рака эндометрия. Добавление к терапии прогестагена значительно снижает индуцированный эстрогенами риск гиперплазии эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Данные клинических исследований

Уменьшение симптомов дефицита эстрогенов и улучшение профиля кровотечений.

Уменьшение симптомов менопаузы наблюдалось во время первых нескольких недель лечения.

При приеме препарата ФЕМОСТОН® КОНТИ мини начиная с 4 недели лечения уменьшение умеренных и тяжелых горячих приливов было статистически значимым по сравнению с плацебо. Количество умеренных и тяжелых горячих приливов продолжала снижаться до конца периода лечения на 13 недели. Во время двух исследований аменорея (отсутствие кровотечений или кровянистых выделений) наблюдалась у 91% и 88% женщин соответственно при 10-12-го месяцев лечения. Нерегулярные кровотечения и / или кровянистые выделения появлялись у 10% и 21% женщин во время первых 3 месяцев лечения, и у 9% и 12% - при 10-12-го месяцев лечения.

Фармакокинетика

Эстрадиол

Всасывания

Всасывания эстрадиола зависит от размера частиц. Микронизированный эстрадиол быстро всасывается из пищеварительного тракта.

В таблице 1 представлены средние равновесные фармакокинетические показатели эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для каждой дозы микронизированного эстрадиола бага. Данные представлены как средние (SD).

Таблица 1

| Эстрадиол 0,5 мг | | | | |
|----------------------------|----------------|-----------|----------------------------|----------------|
| Показатели | E2 | E1 | показатели | 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 * ч / мл) | 516 (383) | 2959 (2135) | AUC _{0-t} (нг * ч / мл) | 82,0 (42,6) |
|-------------------------------------|-----------|----------------|-------------------------------------|----------------|

Распределение

Эстрогены определяются в несвязанном или связанном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы крови, из которых 30-52% - с альбумином и около 46-69% - с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Метаболизм

После приема внутрь эстрадиол активно метаболизируется. Основными неконъюгированного и конъюгированными является эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут играть роль в эстрогенной активности непосредственно или после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат может участвовать в энтерогепатической циркуляции.

Вывод

В моче основными соединениями являются глюкурониды эстрона и эстрадиола. Период полувыведения составляет от 10 до 16 часов. Эстрогены проникают в грудное молоко.

Зависимость от дозы и времени

При ежедневном применении ФЕМОСТОН® КОНТИ мини концентрация эстрадиола достигает равновесного состояния примерно через пять дней. В большинстве случаев концентрация равновесного состояния достигается в промежутке от 8 до 11 дня приема.

Дидрогестерон

Всасывания

После приема внутрь дидрогестерон быстро всасывается из T_{max} 0,5-2,5 часа. Биодоступность дидрогестерона (пероральная доза 20 мг по сравнению с внутривенной инфузии 7,8 мг) составляет 28%.

В таблице 2 представлены средние равновесные фармакокинетические показатели дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерон ПГД. Данные представлены как средние (SD).

Таблица 2

| Дидрогестерон 2,5 мг | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------|
| Показники | Д | ДГД |
| С _{max} (нг/мл) | 0,759 (0,313) | 18,9 (7,22) |
| С _{min} (нг/мл) | 0,0309 (0,0209) | - |
| С _{av} (нг/мл) | 0,117 (0,0455) | - |
| AUC _{0-t} (нг*год/мл) | 2,81 (1,09) | 90,4 (44,1) |

Миллиграмм-эквивалентов

Распределение

После введения дидрогестерона равновесное объем распределения составляет примерно 1400 л. Дидрогестерон и ПГД связываются с белками плазмы крови более чем на 90%.

Метаболизм

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется с образованием ПГД. Уровне основного метаболита 20 α -дигидродидрогестерон (ПГД) достигают пика примерно через 1,5 часа после приема. Уровни ПГД в плазме значительно выше по сравнению с исходным веществом. Отношение AUC и С_{max} ПГД в дидрогестерона составляют около 40 и 25 соответственно. Средний конечный период полувыведения дидрогестерона и ПГД колеблется между 5-7 и 14-17 часами соответственно. Общим свойством всех метаболитов является сохранение 4,6-диен-3-онов конфигурации исходного соединения и отсутствие 17 α -гидроксилирования. Этим объясняется отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Вывод

После приема меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс составляет 6,4 л / мин. Полный вывод осуществляется в течение 72 часов. ПГД имеющийся в моче преимущественно в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой.

Зависимость от дозы и времени

Фармакокинетика при однократном и многократном применении имеет линейный характер в диапазоне пероральных доз от 2,5 до 10 мг мг-эквивалента.

Сравнение кинетики одноразовой и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ПГД не меняется в результате повторного применения. Равновесное состояние достигалось после 3 дней лечения.

Показания

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее чем через 12 месяцев с момента последней менструации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.
- Диагностирован в прошлом или подозреваемый рак молочной железы.
- Установленные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия).
- Установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например менингиома).
- Генитальное кровотечение неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Венозная тромбозная болезнь (тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии) в прошлом или налицо.
- Наличие тромбофилических расстройств (например дефицит протеина С, протеина S или антитромбина см. Раздел «Особенности применения»).
- Острое или недавно перенесенное тромбозное заболевание артерий (например стенокардия, инфаркт миокарда).
- Острое заболевание печени или заболевания печени в анамнезе, если показатели функции печени не нормализовались.
- Порфирия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

Эффективность эстрогенов и прогестагенов может нарушаться:

- Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может усиливаться при одновременном применении веществ с известной способностью индуцировать ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, особенно ферменты 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 системы цитохрома P450. К

таким веществам относятся противосудорожные средства (например фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противоионфекционные средства (например рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

- Несмотря на то, что ритонавир и нелфинавир известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A5, A7, при одновременном применении с нестероидными гормонами они, наоборот, индуцируют указанные ферменты.
- Растительные препараты, компонентом которых является зверобой перфорированный (*Hypericum perforatum*), могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов благодаря влиянию на CYP450 3A4.
- Клинически доказано, что повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к ослаблению их эффекта и изменения профиля маточных кровотечений.

Эстрогены могут препятствовать метаболизма других лекарственных средств

Эстрогены могут подавлять ферменты CYP450 участвующих в метаболизме лекарственных средств, путем конкурентной ингибирования. Это особенно следует учитывать относительно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, таких как:

- такролимус и циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3);
- фентанил (CYP450 3A4);
- теofilлин (CYP450 1A2).

Клинически это может привести к увеличению плазменных уровней таких веществ в токсических концентраций. Таким образом, может быть необходим тщательный мониторинг уровня лекарственных средств в течение длительного периода, а также уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теofilлина.

Особенности применения

Для лечения симптомов, связанных с постменопаузе у женщин, заместительную гормональную терапию (ЗГТ) следует начинать только при наличии таких симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы как минимум ежегодно и лечение целесообразно продолжать, только если польза превышает риски.

Доказательства рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной

менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска у женщин молодого возраста, соотношение преимуществ и рисков у таких женщин может быть более благоприятным, чем у старших женщин.

Медицинское обследование/последующее наблюдение

Перед началом или возобновлением заместительной гормональной терапии необходимо выяснить полный личный и семейный анамнез. Физикальное обследование (включая гинекологическое обследование и обследование молочных желез) необходимо делать, учитывая данные анамнеза, противопоказания и предостережения к применению данного препарата. Во время лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и объем которых определяется индивидуально. Женщин следует проинформировать, о каких изменениях в молочных железах необходимо сообщать врачу или медицинской сестре (см. «Рак молочной железы» ниже). Обследование, включая соответствующие методы визуализации, например маммографию, следует проводить в соответствии с существующей практикой скрининга, модифицированной в зависимости от индивидуальных клинических потребностей.

Заболевания, при которых необходимо наблюдать за состоянием пациенток

Пациенткам, у которых имеются какие-либо из указанных ниже заболеваний на данный момент, в прошлом и / или их ухудшение во время беременности или предыдущей гормональной терапии, следует находиться под тщательным наблюдением. Необходимо иметь в виду, что эти состояния могут рецидивировать или их ход ухудшаться во время лечения ФЕМОСТОН® КОНТИ мини. К ним относятся:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска возникновения тромбоемболических нарушений (см. ниже);
- факторы риска возникновения эстрогензависимых опухолей, например первая степень наследственной предрасположенности к раку молочной железы;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например аденома печени);
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или без них;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильная) головная боль
- системная красная волчанка,
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);

- эпилепсия
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

Причины для немедленного прекращения терапии

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

- появление желтухи или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- появление впервые мигренеподобной головной боли
- беременность.

Гиперплазия эндометрия и карцинома

У женщин с интактной маткой риск развития гиперплазии эндометрия и карциномы повышается при назначении только эстрогенов в течение длительного периода времени. Отмечен рост риска рака эндометрия в 2-12 раз у женщин, принимающих только эстроген, по сравнению с теми, кто не принимает его, в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. Раздел «Побочные реакции»). После прекращения лечения риск может оставаться повышенным в течение как минимум 10 лет.

Добавление прогестагена циклически в течение минимум 12 дней в месяц / 28-дневный цикл или непрерывная комбинированная эстроген-прогестагенов терапия у женщин с сохраненной маткой может избежать чрезмерного риска, ассоциируемого с ЗГТ с применением только эстрогена.

В течение первых месяцев лечения возможны прорывные маточные кровотечения или кровянистые выделения. Если они возникают через некоторое время после начала лечения или продолжаются после его прекращения, необходимо выяснить их причину, которая может включать проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественных новообразований.

Рак молочной железы

Общие данные показывают повышенный риск рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенов или только эстрогенов ЗГТ, зависит от продолжительности ЗГТ.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Как рандомизированное плацебо-контролируемое исследование «Инициативы ради здоровья женщин» (Women's Health Initiative Study (WHI)), так и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований согласовано показали повышенный риск возникновения рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированную эстроген-прогестагенов терапию как ЗГТ, становится очевидным примерно после 3 (1-4) лет (см. Раздел «Побочные реакции»).

Терапия только эстрогеном

Исследование Women's Health Initiative study (WHI) не выявило повышение риска рака молочной железы у женщин после гистерэктомии, которые принимают ЗГТ с применением только эстрогена. В ходе обсервационных исследований преимущественно сообщалось о незначительном повышении риска диагностирования рака молочной железы, существенно ниже, чем у пациенток, принимающих комбинации эстрогена и прогестагена (см. Раздел «Побочные реакции»).

Результаты масштабного метаанализа показали, что после прекращения лечения повышенный риск со временем снизится, а время, необходимое для возвращения к исходному уровню, зависит от продолжительности предварительного применения ЗГТ. В случае, когда ЗГТ применялась более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет или дольше. ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестагенов терапия, повышает плотность маммографических изображений, что может негативно повлиять на радиологическое выявление рака молочной железы.

Рак яичников

Рак яичников возникает значительно реже, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате широкого метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, принимающих монотерапии эстрогеном или комбинацию эстрогена с прогестагена как заместительную гормональную терапию, этот риск проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения терапии. Некоторые другие исследования, в частности исследования WHI, свидетельствуют, что применение комбинированных ЗГТ может быть связано с таким же или несколько ниже риском (см. Раздел «Побочные реакции»).

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ связана с 1,3-3-кратным повышением риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочных сосудов. Возникновение такого явления вероятнее в первый год проведения ЗГТ, чем позже (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациентки с известными тромбофилических состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может дополнительно увеличивать этот риск. Поэтому заместительная гормональная терапия противопоказана этой группе пациенток (см. Раздел «Противопоказания»).

Общепризнанными факторами риска ВТЭ является применение эстрогенов, пожилой возраст, большие хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг / м}^2$), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. Единого мнения относительно роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ нет.

Как и для всех послеоперационных пациентов, необходимо принять профилактические меры для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства. Если длительная иммобилизация необходима после плановой операции, рекомендуется временное прекращение ЗГТ за 4-6 недель до вмешательства. Лечение не следует возобновлять, пока женщина не восстановит свою подвижность полностью.

Женщинам без личного анамнеза ВТЭ, но при наличии в анамнезе у родственников первой степени родства тромбоза в молодом возрасте, можно предложить скрининг после тщательного обсуждения его ограниченности (при скрининге обнаруживают только часть тромбофилических расстройств).

ЗГТ противопоказана при обнаружении тромбофилических расстройств, которое отличается от вида тромбоза у членов семьи, или если расстройство является тяжелым (например недостаточность антитромбина, протеина S или протеина с или комбинация расстройств).

Для женщин, которые уже принимают постоянное антикоагулянтную терапию, следует тщательно взвесить пользу и риски применения ЗГТ.

Если венозная тромбоэмболия развивается после начала терапии, препарат нужно отменить пациенток следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении потенциальных симптомов тромбоэмболии (например мучительной отечности ноги, внезапной боли в грудной клетке, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В ходе рандомизированных контролируемых исследований не получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с или без ИБС, принимавших комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ или ЗГТ только эстрогеном.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Относительный риск возникновения ИБС на фоне применения комбинированной эстроген-прогестагенов ЗГТ является несколько повышенным. Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов и прогестагенов, очень мала у здоровых женщин в близком к менопаузе возрасте, но будет расти с возрастом.

Терапия только эстрогеном

Данные рандомизированных контролируемых исследований не показали повышенного риска ИБС у женщин после гистерэктомии, которые получают терапию только эстрогеном.

Ишемический инсульт

Комбинированная эстроген-прогестагенов и только эстрогенов терапии ассоциируются с повышением до 1,5 раза риска ишемического инсульта. Относительный риск не меняется с возрастом или временем, прошедшим после наступления менопаузы. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, будет расти с возрастом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, с нарушениями функции сердца или почек.

Женщины с гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением во время проведения заместительной терапии эстрогенами или гормональной заместительной терапии, поскольку у таких женщин при лечении эстрогенами наблюдались редкие случаи значительного увеличения уровня

триглицеридов в плазме крови, что приводило к панкреатиту.

Эстрогены увеличивают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), приводя к увеличению концентрации циркулирующих общих гормонов щитовидной железы, которую определяют по уровню связанного с белком йода, тироксина (при анализе с использованием колонок или радиоиммунном анализе) или трийодтиронина (с помощью радиоиммунного анализа). Интересы трийодтиронина уменьшено, что указывает на повышенный уровень ТСГ. Концентрации свободного тироксина и трийодтиронина не изменяются. Уровни других связывающих белков в сыворотке крови - кортикостероидсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, - могут повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут расти концентрации других белков плазмы (ангиотензиногена / ренина субстрата, альфа-I-антитрипсина, церулоплазмينا).

ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Получены данные о повышенном риске развития возможной деменции у женщин, которые начинают применение длительной комбинированной или тилькиэстрогеновой ЗГТ в возрасте 65 лет.

Пациенткам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Комбинированная эстроген / прогестагенов терапия не относится к способам контрацепции.

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

ФЕМОСТОН® КОНТИ мини не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

ФЕМОСТОН® КОНТИ мини не показан для применения в период беременности. Если беременность наступила во время лечения ФЕМОСТОН® КОНТИ мини, прием препарата следует немедленно прекратить.

На сегодня результаты большинства эпидемиологических исследований по случайного воздействия на плод комбинации эстрогенов и прогестагенов указывают на отсутствие тератогенного или фетотоксического эффекта.

Достаточных данных относительно применения эстрадиола / дидрогестерона беременным нет.

Кормление грудью

ФЕМОСТОН® КОНТИ мини не показан для применения в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Длительное применение комбинации: эстроген и прогестаген принимают ежедневно без перерыва. Следует принимать по одной таблетке в сутки в течение 28-дневного цикла.

ФЕМОСТОН® КОНТИ мини следует принимать постоянно, без перерыва в приеме таблеток из разных упаковок.

Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов следует применять минимальную эффективную дозу в течение минимального периода времени (см. Раздел «Особенности применения»).

Длительную комбинированную терапию можно начинать с препарата ФЕМОСТОН® КОНТИ мини или ФЕМОСТОН® КОНТИ зависимости от времени, прошедшего с начала менопаузы, и тяжести симптомов.

В зависимости от клинического ответа, впоследствии дозировку можно корректировать в соответствии с индивидуальными потребностями.

Пациентки, которые переходят из длительного последовательного или циклического приема других препаратов, должны завершить 28-дневный цикл лечения, после чего они могут перейти на прием препарата ФЕМОСТОН® КОНТИ мини. Пациентки, которые переходят из длительного приема комбинированных препаратов, могут начинать лечения ФЕМОСТОН® КОНТИ мини в любое время.

Если прием таблетки пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если прошло больше 12 часов, лечение следует продолжить по приему следующей таблетки, не приемля пропущенную дозу. В таких случаях вероятность прорывного кровотечения или появления кровянистых выделений может быть

повышена.

ФЕМОСТОН® КОНТИ мини можно принимать независимо от приема пищи.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей.

Передозировка

Как эстрадиол, так и дидрогестерон являются веществами с низкой токсичностью. При передозировке могут возникать такие симптомы, как тошнота, рвота, чувствительность молочных желез, головокружение, боль в животе, сонливость / утомляемость и кровотечение отмены. Маловероятно, что при передозировке потребуется любое специфическое симптоматическое лечение. Это также касается случаев передозировки у детей.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, находящихся на терапии эстрадиолом / дидрогестероном при проведении клинических исследований, были головная боль, боль в животе, боль / чувствительность молочных желез и боль в спине.

Во время клинических исследований (n = 4929) наблюдались побочные реакции, которые сгруппированы в таблице 3 по соответствующей частотой.

Таблица 3

| Классы систем органов согласно MedDRA | очень часто $\geq 1 / 10$ | часто от $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$ | нечасто от $\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$ | редко от $\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$ |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|---|
| Инфекции и паразитарные заболевания | | вагинальный кандидоз | | |

| | | | | |
|---|---------------|---|---|---|
| Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные | | | Увеличение размера миомы | |
| Со стороны иммунной системы | | | гиперчувствительность | |
| Со стороны психики | | Депрессия, нервозность | Влияние на либидо | |
| Со стороны нервной системы | Головная боль | Мигрень, головокружение | | |
| Со стороны сердца | | | | инфаркт миокарда |
| Сосудистые расстройства | | | Венозная тромбоэмболия * | |
| Со стороны пищеварительного тракта | Боль в животе | Тошнота, рвота, метеоризм | | |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей | | | Нарушение функции печени, в некоторых случаях с желтухой, астенией или недомоганием и болью в животе, нарушение функции желчного пузыря | |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатка | | Аллергические кожные реакции (например сыпь, крапивница, зуд) | | Ангионевротический отек, сосудистая пурпура |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани | Боль в спине | | | |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Боль / чувствительность молочных желез | Нарушение менструального цикла (включая Постмен-паузальном кровянистые выделения, метроррагия, меноррагию, олиго- / аменорея, нерегулярные менструации, дисменорея), тазовая боль, цервикальные выделения | Увеличение молочных желез, предменструальный синдром | |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | | Астенические состояния (астения, усталость, недомогание), периферический отек | | |
| Отклонение от нормы, выявленные в результате обследования | | Увеличение массы тела | Уменьшение массы тела | |

* Дополнительную информацию см. ниже.

Риск рака молочной железы

§ Сообщается о повышен до 2 раз риск диагностирования рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагенов терапию в течение периода более 5 лет.

§ Повышенный риск у пациенток, получающих монотерапии эстрогеном, ниже, чем тех, кто принимает комбинированную эстроген-прогестагенов терапию.

§ Уровень риска зависит от длительности применения (См. Раздел «Особенности применения»).

§ Ниже представлена оценка абсолютного риска по результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Women's Health Initiative (WHI) и крупнейшего метаанализа проспективных эпидемиологических исследований.

Наибольший метаанализ проспективных эпидемиологических исследований

Таблица 4

Рассчитан дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с индексом массы тела 27 кг / м²

| Возраст в начале ЗГТ (годы) | Количество случаев на 1000 женщин, которые никогда не применяли ЗГТ, за 5-летний период (50-54 года) ¹ | отношение риска | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 5 лет |
|---|---|-----------------|--|
| ЗГТ с применением только эстрогенов | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| ЗГТ с применением комбинации эстрогена и прогестагена | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в каждой стране ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится.

¹Взято из базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 у женщин с индексом массы тела 27 кг / м².

Таблица 5

Рассчитан дополнительный риск рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с индексом массы тела 27 кг / м²

| Возраст в начале ЗГТ (годы) | Количество случаев на 1000 женщин, которые никогда не применяли ЗГТ, за 10-летний период (50-59 лет) ¹ | Отношение риска | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 10 лет |
|---|---|-----------------|---|
| ЗГТ с применением только эстрогенов | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| ЗГТ с применением комбинации эстрогена и прогестерона | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

¹Взято из базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 у женщин с индексом массы тела 27 кг / м².

Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в каждой стране ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится.

Таблица 6

Исследование WHI в США: дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения

| Возрастной диапазон (годы) | Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет | Отношение риска и 95% интервала доверия (ИД) | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ИД) |
|--|--|--|--|
| Заместительная гормональная монотерапия эстрогенами КЛЭ | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0) 2 |
| КЛЭ + МПА комбинированная эстроген-прогестагенов ЗГТ ‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | 4 (0-9) |
| <p>‡ У женщин, не применяли ЗГТ до начала исследования, явного риска в течение первых 5 лет лечения не наблюдалось; после 5 лет проведения ЗГТ риск был выше, чем у тех, кто не принимал ЗГТ.</p> <p>2 WHI исследования у женщин с недостающим маткой, не показали увеличения риска развития рака молочной железы.</p> <p>КЛЭ - конъюгированный конский эстроген, МПА - медроксипрогестерона ацетат.</p> <p>Риск рака эндометрия</p> | | | |

Женщины в периоде постменопаузы с сохраненной маткой

Риск рака эндометрия составляет около 5 случаев на каждую 1000 женщин с сохраненной маткой, которые не принимают ЗГТ.

Назначение ЗГТ с применением только эстрогена женщинам с сохраненной маткой не рекомендуется из-за повышенного риска рака эндометрия (см. Раздел «Особенности применения»). В зависимости от длительности применения терапии только эстрогеном и дозы эстрогена повышение риска рака эндометрия

в ходе эпидемиологических исследований колебалось от 5 до 55 дополнительных случаев, диагностированных в каждой 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестагена к терапии только эстрогеном в течение по крайней мере 12 дней на цикл может предотвратить такое повышение риска. Во время исследования Million Women Study (MWS) применение в течение пяти лет комбинированной (последовательной или постоянной) ЗГТ не повышало риск рака эндометрия (отношение риска 1,0 (0,8-1,2)).

Рак яичников

Применение ЗГТ с эстрогеном или комбинированной эстроген-прогестагенов ЗГТ ассоциировалось с несколько повышенным риском диагностики рака яичников (см. Раздел «Особенности применения»).

В данных метаанализа, полученных из 52 эпидемиологических исследований, сообщалось о повышенном риске развития рака яичников у женщин, получавших ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли ЗГТ (отношение риска 1,43, 95% ИД 1,31-1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые применяли ЗГТ в течение 5 лет, это вызывало 1 дополнительный случай на 2000 женщин. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не применяли ЗГТ, рак яичников диагностируется примерно в 2 на 2000 женщин в течение 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии

ЗГТ ассоциируется с повышением в 1,3-3 раза риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Возникновение такого явления является более вероятным в течение первого года применения ЗГТ (см. Раздел «Особенности применения»).

В 4-7 из 1000 женщин в возрасте от 50 лет, не принимают ЗГТ в среднем в течение пяти лет, возможно образование тромба в венах.

В 9-12 из 1000 женщин в возрасте от 50 лет, принимающих эстроген-прогестагенов ЗГТ в течение пяти лет, возможно образование тромба в венах (т.е. дополнительных 5 случаев).

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца несколько повышен у женщин в возрасте от 60 лет, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ (см. Раздел «Особенности применения»).

Риск ишемического инсульта

Применение терапии только эстрогеном и эстроген-прогестагенов терапии ассоциируется с повышением до 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта. Риск геморрагического инсульта на фоне применения ЗГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или длительности применения, но поскольку базовый риск в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, будет расти с возрастом (см. Раздел «Особенности применения»).

В 8 из 1000 женщин в возрасте от 50 лет, не принимающих ЗГТ в среднем в течение пяти лет, возможно возникновение ишемического инсульта. В 11 из 1000 женщин в возрасте от 50 лет, принимающих ЗГТ в среднем в течение пяти лет, возможно возникновение ишемического инсульта (т.е. дополнительных 3 случая).

Другие побочные реакции, о которых сообщалось в связи с лечением эстрогеном / прогестагена (включая эстрадиол / дидрогестерон):

новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенной этиологии: эстрогензависимость новообразования, как доброкачественные, так и злокачественные, например рак эндометрия, рак яичников. Увеличение размера прогестагензалежных новообразований (например менингиомы)

со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия

со стороны иммунной системы: системная красная волчанка,

со стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемия;

со стороны нервной системы: возможна деменция, хорей, обострение эпилепсии;

со стороны органов зрения: увеличение кривизны роговицы, непереносимость контактных линз

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозные изменения в молочных железах, эрозия шейки матки;

сосудистые расстройства: артериальная тромбоэмболия;

со стороны пищеварительной системы: панкреатит (у женщин с уже существующей гипертриглицеридемией)

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: мультиформная эритема, узловатая эритема, хлоазма или мелазма, которые могут сохраняться после отмены препарата;

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: судороги нижних конечностей;

отклонения от нормы, выявленные в результате обследования: повышенный общий уровень гормонов щитовидной железы;

врожденные, наследственные и генетические расстройства: ухудшение течения порфирии;

Со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Не требует особых условий хранения.

Упаковка

По 28 таблеток в блистере. По 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Абботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Веервег 12 8121 АА Ольст, Нидерланды.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).