

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ОВЕСТИН®**  
**(OVESTIN®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* estriol;

1 супозиторій містить естріолу 0,5 мг;

*допоміжна речовина:* твердий жир.

**Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* супозиторії білого кольору у формі торпеди; зовнішня поверхня та поверхня на розрізі вздовж поздовжньої осі гладкі.

**Фармакотерапевтична група.** Природні та напівсинтетичні естрогени.

Код АТХ G03C A04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Діючою речовиною препарату Овестин®<sup>®</sup>, супозиторії, є естріол. За своїми хімічними та біологічними властивостями естріол ідентичний природному жіночому гормону естріолу. На відміну від інших естрогенів, естріол є короткодійним.

У період менопаузи в організмі жінки естроген перестає продукуватися. А це може призвести до атрофічних змін вагінальної слизової оболонки. Внаслідок цього можливі урогенітальні скарги, такі як атрофічний вагініт. Естріол здатний зменшити ці скарги.

Інформація, отримана у ході клінічних досліджень

- Зниження вираженості клімактеричних розладів визначали протягом перших тижнів лікування.
- Вагінальна кровотеча після лікування Овестином®<sup>®</sup> виникала тільки у рідкісних випадках. У разі виникнення вагінальних втрат крові при прийомі супозиторіїв Овестин®<sup>®</sup> пацієнтці слід звернутися до лікаря. Потрібно завжди визначати причину вагінальних кровотеч під час прийому лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Інтравагінальне введення естріолу забезпечує оптимальну біодоступність у місці дії. Естріол також всмоктується у системний кровотік, про що свідчить швидке збільшення концентрації некон'югованого естріолу в плазмі крові.

Розподіл

Максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) розвивається через 1-2 години після введення. Після вагінального введення естріолу в дозі 0,5 мг величина  $C_{\max}$  становила приблизно 100 пг/мл,  $C_{\min}$  – приблизно 25 пг/мл, а середня концентрація – приблизно 70 пг/мл. Після 3 тижнів щоденного вагінального введення естріолу в дозі 0,5 мг середня концентрація зменшилась до 40 пг/мл.

Біотрансформація

Майже весь (90 %) естріол у плазмі крові зв'язується з альбуміном і, на відміну від інших естрогенів, майже не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Метаболічний

розпад естріолу відбувається переважно шляхом кон'югації та декон'югації під час ентерогепатичної циркуляції.

#### Виведення

Оскільки естріол є кінцевим продуктом метаболізму, він в основному виводиться у кон'югованій формі із сечею. Лише незначна частина ( $\pm 2\%$ ) виділяється з калом переважно у вигляді некон'югованого естріолу. Період напіввиведення після інтравагінального введення становить приблизно 6-9 годин.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Гормональна замісна терапія (ГЗТ) для лікування атрофії слизової оболонки нижніх відділів сечостатевого тракту, пов'язаної з дефіцитом естрогену в жінок у постменопаузальному періоді.
- Перед- і післяопераційне лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях.
- Як допоміжний засіб для діагностики при сумнівних випадках атрофічної картини цервікального мазка (клас IIIa за тестом Папаніколау) в жінок у постменопаузальному періоді у разі виявлення патологічних клітин, які вказують на атрофію епітелію.

##### ***Протипоказання.***

- Встановлений, наявний в анамнезі або підозрюваний рак молочних залоз.
- Встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія).
- Вагінальна кровотеча невизначеної етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Попередня або наявна нині венозна тромбоемболія (ВТЕ) (тромбоз глибоких вен, емболія легенів).
- Встановлені тромбоемболічні порушення (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Активне або нещодавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Захворювання печінки в активній формі або захворювання печінки в анамнезі, після якого показники функції печінки не повернулися до нормальних величин.
- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Порфірія.

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Метаболізм естрогенів (і прогестагенів) може посилюватися при їх одночасному застосуванні з препаратами, здатними індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти цитохрому P450, наприклад, з такими препаратами, як протисудомні засоби (зокрема фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), антибактеріальні/протиінфекційні засоби (зокрема рифампіцин, рифабутин, невірапін та ефавіренц), а також рослинні препарати, які містять звіробій (*Hypericum Perforatum*).

Ритонавір і нелфінавір є відомими потужними інгібіторами, але вони, навпаки, проявляють індукуючі властивості при застосуванні разом зі стероїдними гормонами.

Клінічно значуще підвищення метаболізму естрогенів і прогестагенів може призвести до зниження ефективності Овестину® та до зміни картини кровотечі.

##### ***Особливості застосування.***

Для лікування симптомів дефіциту естрогену в жінок у постменопаузальному періоді ГЗТ необхідно розпочинати тільки в разі виникнення симптомів, які негативно впливають на

якість життя. Для точного визначення ризику та переваг необхідно проводити ретельну оцінку щонайменше раз на рік та продовжувати ГЗТ лише доти, поки переваги від лікування переважають ризик.

Наявна обмежена інформація щодо ризиків, пов'язаних із ГЗТ при лікуванні передчасної менопаузи. Однак через менший абсолютний ризик у групі молодших жінок співвідношення переваг і ризику для них краще, ніж для старших жінок.

#### Медичний огляд / наступне спостереження лікаря

Перед початком або перед повторним курсом ГЗТ необхідно ознайомитися з повним особистим та сімейним анамнезом. Під час медичного огляду (включаючи огляд малого таза та молочних залоз) слід врахувати анамнез пацієнтки та протипоказання й застереження при застосуванні препарату (див. розділ «Протипоказання»). Протягом курсу лікування рекомендується проводити періодичні медичні обстеження пацієнтки, частота та характер яких залежать від індивідуальних особливостей. Жінки мають бути поінформовані щодо того, про які зміни в молочних залозах вони повинні інформувати лікаря або медсестру (див. розділ «Рак молочних залоз» нижче). Рекомендується проводити обстеження, у тому числі з використанням методів візуалізації, таких як мамографія, відповідно до розповсюдженої на даний час практики скринінгу, яку коригують з урахуванням потреб конкретної пацієнтки.

#### Стани, які потребують медичного спостереження

Якщо на даний час наявний будь-який із наведених нижче станів, або якщо вони існували у минулому і/або загострювалися під час вагітності чи проведення іншого гормонального лікування, пацієнтка потребує додаткового спостереження. При цьому слід враховувати, що ці стани можуть повернутися або загостритися під час лікування препаратом Овестин®. До цих станів належать:

- лейоміома (фіброма матки) або ендометріоз;
- наявність чинників ризику появи тромбоемболічних порушень (див. «Венозна тромбоемболія»);
- наявність чинників ризику появи естрогензалежних пухлин, наприклад, 1-й ступінь спадковості для раку молочної залози;
- підвищення артеріального тиску;
- захворювання печінки (наприклад гепатоаденома);
- цукровий діабет із судинними порушеннями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або сильний головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. «Гіперплазія ендометрія»);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

#### Підстави для негайного припинення лікування:

ГЗТ слід негайно припинити у разі виявлення протипоказання або таких ситуацій:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- новий напад головного болю за типом мігрені;
- вагітність.

#### Гіперплазія ендометрія

- Для запобігання стимуляції ендометрія добова доза не повинна перевищувати 1 супозиторій (0,5 мг естріолу). Не слід застосовувати цю максимальну дозу довше кількох

тижнів. Епідеміологічне дослідження показало, що тривале лікування низькими дозами естріолу перорально (однак не вагінальним естріолом) може підвищити ризик розвитку карциноми ендометрію. Цей ризик зростає пропорційно тривалості періоду лікування і зникає впродовж року після його припинення. Підвищений ризик стосується перш за все менш інвазивних і високодиференційованих пухлин. Під час приймання препарату потрібно завжди слідкувати за наявністю вагінальних кровотеч. Пацієнтка повинна знати, що у разі появи вагінальної кровотечі їй слід звернутися до лікаря.

#### Рак молочних залоз

Всі наявні дані вказують на підвищення ризику раку молочної залози у жінок, які застосовують комбіновані естроген-прогестогенові засоби як ГЗТ, а, можливо, тільки естрогенові засоби для ГЗТ; це залежить від тривалості проведення ГЗТ.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія:

- Як рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження (дослідження Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI)), так і епідеміологічні дослідження послідовно демонструють підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які проходять комбіновану естроген-прогестагенову ГЗТ, що стає очевидним приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування тільки естрогеновими засобами:

- У дослідженні WHI не було виявлено підвищеного ризику розвитку раку молочної залози у жінок, яким була проведена гістеректомія і які проходили ГЗТ тільки з використання естрогенових засобів. У більшості випадків зафіксовано незначне підвищення ризику діагностування раку молочної залози, який, тим не менш, суттєво нижче порівняно з жінками, які приймали комбінації естроген-прогестаген (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищений ризик стає помітним після кількох років застосування препарату, однак повертається до початкових значень впродовж кількох (не більше 5) років після припинення лікування.

При ГЗТ, зокрема при комбінованій естроген-прогестагеновій терапії, щільність мамографічних зображень зростає, що може завадити радіологічному виявленню раку молочної залози.

Наявні обмежені дані не містять інформації про те, що супозиторії Овестин® підвищують ймовірність розвитку раку молочної залози.

#### Рак яєчників

- Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. Тривала (не менше 5-10 років) монотерапія естрогеном (як ГЗТ) була пов'язана з незначним підвищенням ризиком раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі дослідження, зокрема дослідження WHI свідчать, що тривале використання комбінації ГЗТ вказує на рівноцінний або дещо менший ризик (див. розділ «Побічні реакції»). Невідомо, чи тривале використання несильних естрогенів (таких як естріол) пов'язане з якимось іншим ризиком порівняно з препаратами, які містять тільки естроген.

#### Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

- Проведення гормональної замісної терапії призводить до збільшення в 1,3-3 рази ризику розвитку ВТЕ, тобто тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Цей ризик більший протягом першого року ГЗТ, потім він зменшується (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти зі встановленими захворюваннями, що супроводжуються тромбофільними розладами, мають підвищений ризик розвитку ВТЕ, а ГЗТ може збільшувати цей ризик. Тому проведення ГЗТ протипоказане для таких пацієнток (див. розділ «Протипоказання»). Загальні чинники ризику розвитку ВТЕ: застосування естрогенів, літній вік, перенесення значної операції, тривала іммобілізація, ожиріння (індекс маси тіла  $>30 \text{ кг/м}^2$ ), вагітність, післяпологовий період, системний червоний вовчак і рак. Однозначної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ немає.

Як і у випадку з усіма пацієнтами після операції, потрібно вжити запобіжних заходів для уникнення розвитку ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо тривала іммобілізація неминуча після елективної операції, рекомендується тимчасово припинити гормональну замісну терапію за 4-6 тижнів до проведення операції. Таку терапію можна поновити тільки після повного відновлення рухомості жінки.

Жінкам, у яких в анамнезі не було ВТЕ, але у членів сім'ї 1-го ступеня споріднення був у молодому віці тромбоз, потрібно запропонувати пройти скринінг після ретельного пояснення його обмежень (при такому скринінгу виявляється лише частина тромбофільних розладів). У разі виявлення спадкових тромбофільних розладів, які у членів сім'ї поєднуються з тромбозами або є «серйозними» (наприклад, дефіцит антитромбіну, протейну S або протейну C чи комбінація цих розладів), ГЗТ протипоказана.

У жінок, які вже постійно проходять антикоагуляційну терапію, потрібно ретельно зважити співвідношення користі і ризику лікування.

Якщо після початку лікування Овестином® з'явиться ВТЕ, то лікування цим препаратом необхідно припинити. Пацієнтам потрібно повідомити про необхідність негайного звернення до лікаря, якщо вони відчують симптоми можливої тромбоемболії (наприклад, хворобливий набряк ноги, раптовий біль у грудях, задишку).

#### Ішемічна хвороба серця (ІХС)

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не було отримано ознак того, що ГЗТ комбінованим естроген-прогестагеновим препаратом або тільки естрогеновим препаратом забезпечує захист від інфаркту міокарда у жінок з ІБС або без неї.

#### Комбінована терапія естрогеном-прогестагеном

Під час застосування комбінованої ГЗТ естрогеном-прогестагеном відносний ризик ІХС дещо підвищується. Оскільки основний абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС внаслідок застосування естрогену-прогестагену дуже мала у здорових жінок у віці, що наближається до менопаузи, але з віком зростає.

#### Тільки естроген

На базі цих рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено збільшення ризику ІХС у жінок з видаленою маткою, які застосовували ГЗТ із вмістом тільки естрогену.

#### Ішемічний інсульт

При комбінованій естроген-прогестагеновій або тільки естрогеновій терапії ризик ішемічного інсульту підвищується в 1,5 рази. Відносний ризик не змінюється залежно від віку і часу після менопаузи. Оскільки абсолютний ризик ішемічного інсульту значно залежить від віку, то і загальний ризик ішемічного інсульту в жінок, які проходять ГЗТ, зростає з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Інші стани

Естрогени можуть призвести до затримки рідини в організмі, тому за станом пацієнтів із порушенням функції серця або нирок потрібно проводити ретельне спостереження.

Жінки із гіпертригліцеридемією в анамнезі потребують особливого спостереження, оскільки у рідкісних випадках при терапії естрогенами при наявності цього стану були зареєстровані окремі випадки значного зростання рівня тригліцеридів у плазмі крові, що призводить до розвитку панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень глобуліну, що зв'язує тироксин, що призводить до зростання циркулюючого загального тиреоїдного гормону, який визначається за допомогою йоду, зв'язаного з білками, рівнем Т4 (хроматографічне розділення або радіоімунологічне дослідження) або рівнем Т3 (радіоімунологічне дослідження). Поглинання Т3 смолою знижується, що відображає підвищення тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ). Концентрації вільних Т4 і Т3 залишаються без змін. Можуть підвищуватися рівні інших протеїнів у сироватці крові, наприклад, глобуліну, що зв'язує кортикоїди (ГЗК), глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), внаслідок чого зростають концентрації циркулюючих кортикостероїдів та статевих стероїдів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів залишаються без змін. Можуть зростати рівні інших протеїнів у плазмі крові (ангіотензиноген/субстрату реніну, альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну).

Відсутні дані щодо покращення когнітивної функції при проведенні ГЗТ. Проте деякі дані вказують на підвищення ризику можливого розвитку деменції у жінок, які розпочинають безперервну комбіновану ГЗТ або монотерапію естрогенами у віці 65 років та старше.

При використанні у рекомендованих дозах супозиторії Овестин® не впливають на результати гормональних лабораторних тестів.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Овестин® не застосовують під час вагітності. Якщо жінка завагітніє під час лікування Овестином®, то прийом препарату потрібно негайно припинити. Результати більшості проведених на сьогодні епідеміологічних досліджень, релевантних для оцінки наслідків випадкового впливу естрогенів на плід, не вказують на наявність тератогенної або фетотоксичної дії.

#### Період годування груддю

Овестин® не застосовують протягом періоду годування груддю, оскільки естріол проникає у грудне молоко і може зменшувати продукування молока.

#### Фертильність

Овестин® призначений тільки для лікування жінок у період після менопаузи (природною та викликану хірургічно).

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

Згідно з наявними даними препарат Овестин® не впливає на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Овестин® містить лише естроген, тому його можна вводити вагінально жінкам з маткою і без.

#### Дози

На початку або при продовженні лікування симптомів дефіциту естрогену в жінок у постменопаузальному періоді слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду (див. розділ «Особливості застосування»).

- При атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту: по 1 супозиторію на добу протягом перших тижнів (не більше 4 тижнів) з подальшим поступовим зниженням дози до

підтримуючої дози (не більше ніж по 1 супозиторію 2 рази на тиждень) залежно від ступеня зменшення симптомів.

- Для перед- та післяопераційного лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях: по 1 супозиторію на добу протягом 2 тижнів до операції; по 1 супозиторію 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів після операції.
- Як допоміжний засіб для діагностики при отриманні атрофічної картини цервікального мазка: по 1 супозиторію через день протягом тижня перед взяттям наступного мазка.

У разі пропуску чергової дози препарату слід ввести препарат одразу після згадування, якщо це не відбулося у день введення наступної дози. В останньому випадку пропущену дозу слід пропустити і продовжити лікування за звичайною схемою введення. Не можна вводити 2 дози препарату в один день.

#### Спосіб застосування

Вагінальні супозиторії Овестин® слід вводити у піхву ввечері перед сном. Пацієнтка повинна ввести супозиторій у положенні лежачи якомога глибше у піхву.

Для жінок, яким не проводять гормональну замісну терапію або яких переводять із безперервного застосування комбінованого препарату для ГЗТ, лікування Овестином® можна розпочинати у будь-який день. Жінки, які переходять із циклічної або безперервної послідовної схеми застосування препаратів для гормональної замісної терапії, мають розпочинати лікування Овестином® у день одразу після завершення попереднього циклу.

#### Діти.

Препарат не застосовують дітям.

#### ***Передозування.***

У разі введення великої кількості препарату у жінок і дівчат може з'явитися нудота, блювання та кровотеча як синдром відміни лікування. Специфічний антидот невідомий. У разі необхідності слід проводити симптоматичне лікування.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції виникають переважно у 3-10 % пацієнток, що проходять лікування. Вони можуть свідчити про надмірну дозу. У більшості випадків побічні реакції зникають після перших тижнів лікування. Частота появи побічних реакцій може варіювати залежно від показань, введеної дози, а також при застосуванні препарату у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Для оцінки побічних реакцій застосовують такі частотні показники: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частота не може бути оцінена на підставі наявних даних).

На підставі літературних даних та післяреєстраційного спостереження за безпекою були задокументовані такі побічні реакції при застосуванні Овестину®:

| Класи/системи органів                       | Частота невідома                        |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Загальні розлади і реакції у місці введення | Подразнення та свербіж у місці введення |
|                                             | Грипоподібні симптоми                   |
| З боку статевих органів та молочних залоз   | Дискомфорт і біль у молочних залозах    |

|                                              |                                                                    |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                              | Постклімактеричні<br>кров'яністі виділення<br>Вагінальні виділення |
| З боку шлунково-кишкового тракту             | Нудота                                                             |
| Розлади обміну речовин та харчові<br>розлади | Набряки                                                            |

При лікуванні естрогеном/ прогестогеном виникали також інші побічні реакції.

- Доброякісні та злоякісні естрогензалежні новоутворення, наприклад, рак ендометрія (докладніше див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
- Захворювання жовчного міхура.
- Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: хлоазма, мультиформна еритема, вузликова еритема, геморагічна пурпура.
- Можлива деменція у віці від 65 років.
- Ризик розвитку раку молочної залози
  - Зафіксовано, що в жінок, які отримують комбіновану ГЗТ із застосуванням естрогену та прогестагену більше 5 років, ризик виникнення раку молочної залози підвищується майже у 2 рази.
  - У пацієток, які отримують монотерапію із застосуванням естрогену, ступінь підвищення ризику є дещо нижчим, ніж у пацієток, які приймають комбіновані препарати естрогену та прогестагену як ГЗТ.
  - Ступінь ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості застосування»).
  - Результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI та найбільшого епідеміологічного дослідження «Дослідження мільйона жінок» (MWS) представлені нижче. **«Дослідження мільйона жінок» (MWS) - оцінено додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5-річного застосування**

| Вікова група (роки)                                    | Додаткові випадки на 1000 жінок, які не застосовували ГЗТ протягом 5 років* | Відносний ризик # | Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ГЗТ протягом 5 років (95% ДІ) |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Естрогенова монотерапія ГЗТ</b>                     |                                                                             |                   |                                                                                  |
| 50-65                                                  | 9-12                                                                        | 1,2               | 1-2 (0-3)                                                                        |
| <b>Комбінована естроген-прогестагенова терапія ГЗТ</b> |                                                                             |                   |                                                                                  |
| 50-65                                                  | 9-12                                                                        | 1,7               | 6 (5-7)                                                                          |

# Відносний ризик загалом. Відносний ризик не є постійним значенням, він зростає зі збільшенням тривалості застосування.

\* Оскільки вихідні дані щодо частоти виникнення раку молочної залози в країнах ЄС можуть різнитися, відповідним чином варіюється і кількість додаткових випадків виникнення раку молочної залози.

**Дослідження WHI у США - додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5-річного застосування**

| Вікова група (роки)                                                  | Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років | Відносний ризик (95% ДІ) | Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ГЗТ протягом 5 років (95% ДІ) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Естрогенова монотерапія ГЗТ (КЕЕ)</b>                             |                                                                   |                          |                                                                                  |
| 50-79                                                                | 21                                                                | 0,8 (0,7 - 1,0)          | -4 (-6-0)*                                                                       |
| <b>Комбінована естроген-прогестагенова терапія ГЗТ (КЕЕ + МПА) ≠</b> |                                                                   |                          |                                                                                  |
| 50-79                                                                | 14                                                                | 1,2 (1,0 - 1,5)          | +4 (0-9)                                                                         |

КЕЕ: кон'югований еквінний естроген; МПА: медроксипрогестерону ацетат

≠ При обмеженні аналізу жінками, які не застосовували ГЗТ до початку дослідження, явного ризику протягом перших 5 років лікування не спостерігали; після 5 років ризик був вищим, ніж у тих, хто не приймав ГЗТ.

\* Дослідження WHI у жінок з видаленою маткою, які не показали збільшення ризику розвитку раку молочної залози.

- Рак яєчників

Тривале застосування монопрепаратів естрогену та комбінованих естроген-прогестагенових препаратів для ГЗТ асоціювалося з дещо підвищеним ризиком виникнення раку яєчників. За результатами дослідження MWS 5-річна ГЗТ зумовлювала 1 додатковий випадок на 2500 жінок, які отримували терапію.

- Ризик розвитку ВТЕ

Ризик розвитку ВТЕ, тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії, підвищується при ГЗТ у 1,3-3 рази. Розвиток ВТЕ є найбільш імовірним протягом 1-го року ГЗТ, ніж у наступні роки (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено відповідні результати досліджень WHI.

#### Дослідження WHI - додатковий ризик розвитку ВТЕ після 5-річного застосування

| Вікова група (роки)                                               | Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років | Відносний ризик (95 % ДІ) | Додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували ГЗТ протягом 5 років (95% ДІ) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Пероральна естрогенова монотерапія ГЗТ*</b>                    |                                                                   |                           |                                                                               |
| 50-59                                                             | 7                                                                 | 1,2 (0,6-2,4)             | 1 (-3-10)                                                                     |
| <b>Комбінована пероральна естроген-прогестагенова терапія ГЗТ</b> |                                                                   |                           |                                                                               |
| 50-59                                                             | 4                                                                 | 2,3 (1,2-4,3)             | 5 (1-13)                                                                      |

\* Дослідження за участі жінок з видаленою маткою

- Ризик розвитку ішемічної хвороби серця

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищений у жінок, які отримують комбіновану естроген-гестагенову ГЗТ у віці понад 60 років (див. розділ «Особливості застосування»).

- Ризик розвитку ішемічного інсульту

Естрогенова монотерапія та комбінована естроген-прогестагенова терапія пов'язані із підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту в 1,5 рази. Ризик виникнення геморагічного інсульту не зростає на тлі застосування ГЗТ.

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але оскільки базовий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту в жінок, які отримують ГЗТ, зростатиме з віком (див. розділ «Особливості застосування»).

**Об'єднані дані досліджень WHI - додатковий ризик виникнення ішемічного інсульту\* після 5-річного застосування**

| Вікова група (роки) | Частота виникнення на 1000 жінок з групи плацебо протягом 5 років | Відносний ризик (95 % ДІ) | Додаткові випадки на 1000 жінок, які отримували ГЗТ протягом 5 років (95% ДІ) |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 50-59               | 8                                                                 | 1,3 (1,1-1,6)             | 3 (1-5)                                                                       |

\* Різниця між ішемічним та геморагічним інсультом виявлено не було.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації препарату має велике значення. Це дозволяє здійснювати тривалий моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 2-25 °C в сухому, захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 супозиторіїв у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.**

Юнітер Індастріс.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Індустріальна зона ле Малкурле 03800 Ганна, Франція.