ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОВЕСТИН[â]

(OVESTIN[â])

Склад:

діюча речовина: estriol;

1 супозиторій містить естріолу 0,5 мг;

допоміжна речовина: твердий жир з добавками (твердий жир, макроголу цетостеариловий ефір та гліцерилу рицинолеат).

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

Лікарський засіб Овестин[â] містить природний жіночий гормон естріол. На відміну від інших естрогенів, естріол є короткодіючим. Він компенсує зменшення утворення ендогенних естрогенів. У разі атрофічного вагініту естріол, що вводиться вагінально, нормалізує сечостатевий епітелій та сприяє відновленню нормальної мікрофлори та фізіологічного рівня pH у піхві.

Лікування вагінальних симптомів дефіциту естрогену: естроген, що вводиться вагінально, полегшує симптоми атрофічного вагініту, спричиненого дефіцитом естрогену в жінок у постменопаузі.

Інформація, отримана у ході клінічних досліджень

· Зниження вагінальних симптомів визначали протягом перших тижнів лікування.

· Вагінальна кровотеча після лікування Овестином® виникала тільки у рідкісних випадках. У разі виникнення вагінальних втрат крові при прийомі супозиторіїв Овестин® 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}) досягається через 1–2 години після введення. Після вагінального введення естріолу в дозі 0,5 мг величина C_{max} становила приблизно 100 пг/мл, мінімальна концентрація (C_{min}) – приблизно 25 пг/мл, а середня концентрація ($C_{average}$) – приблизно 70 пг/мл. Після 3 тижнів щоденного вагінального введення естріолу в дозі 0,5 мг $C_{average}$ зменшилась до 40 пг/мл.

У клінічному дослідженні середній рівень у плазмі крові, виміряний через 12 годин після нанесення крему естріолу протягом 12 тижнів застосування, становив 8,5 пг/мл (міжквартильний діапазон 3,3–24,3). Після застосування препарату 3 рази на тиждень протягом 21 місяця (міжквартильний діапазон 9,2–38,4) середній рівень естріолу в сироватці крові у пацієнток із хронічним перебігом захворювання становив 5,5 пг/мл (міжквартильний діапазон 1,9–10,2).

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 (приблизно 2 %) виділяється з калом переважно у вигляді некон'югованого естріолу. Період напіввиведення після вагінального застосування становить приблизно 6–9 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування симптомів вагінальної атрофії, спричиненої дефіцитом естрогену, в жінок у

постменопаузі.

· Перед- і післяопераційне лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях.

· Як допоміжний засіб для діагностики при сумнівних випадках 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 легеневої артерії).

· Встановлені тромбофілічні 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.

Завдяки вагінальному застосуванню та мінімальній системній абсорбції клінічно значущі взаємодії при застосуванні лікарського засобу Овестин^{â} малоймовірні. Однак слід враховувати взаємодію з іншими місцевими вагінальними препаратами.

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 Р450, наприклад, з такими препаратами, як протисудомні засоби (зокрема фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), антибактеріальні/противірусні 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. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Протягом курсу лікування рекомендується проводити періодичні медичні обстеження пацієнтки, частота та характер яких залежать від індивідуальних особливостей. Жінки мають бути поінформовані, що про будь-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 та рак ендометрія»);
- епілепсія;
- бронхіальна 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 та рак ендометрія

У жінок з інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії та карциноми ендометрія підвищується при монотерапії системними естрогенами протягом тривалого часу.

У разі застосування лікарського засобу Овестин$^{\hat{a}}$, крему вагінального або супозиторіїв, системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону при застосуванні 2 рази на тиждень, тому комбінація з прогестагеном не рекомендується.

Безпека тривалого (більше року) або повторного застосування вагінальних естрогенів, що вводяться місцево, з точки зору впливу на ендометрій невідома. Тому при повторному застосуванні лікування слід переглядати щонайменше 1 раз на рік.

Стимуляція ГЗТ лише естрогенами може призвести до передракової або злоякісної трансформації залишкових вогнищ ендометріозу. Тому слід дотримуватися обережності при застосуванні цього препарату жінкам, яким виконувалася гістеректомія з приводу ендометріозу, якщо відомо, що вогнища ендометріозу залишилися.

Якщо кровотеча або кров’янисті виділення виникають у будь-який час під час лікування, слід з’ясувати причину, що може вимагати проведення біопсії ендометрія для виключення злоякісного новоутворення 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 (максимум 4 тижні). 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.

Нижченаведені ризики були пов'язані із ***системною*** *ГЗТ і меншою мірою стосуються препарату Овестин®, крему вагінального та супозиторіїв, при застосуванні якого 2 рази на тиждень системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону. Однак ці ризики слід брати до уваги у разі тривалого або повторного застосування цього лікарського засобу.*

Рак молочних залоз

Результати великого метааналізу епідеміологічних досліджень свідчать про те, що вагінальне застосування естрогену в низькій дозі не підвищує ризик розвитку карциноми молочної залози у жінок, які не мали її в анамнезі. Ризик рецидиву у жінок з карциномою молочної залози в анамнезі невідомий.

Невідомо, чи несе застосування естріолу такий самий ризик. У ряді популяційних досліджень «випадок-контроль» застосування естріолу, на відміну від інших естрогенів, не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Однак клінічне значення цих даних невідоме.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. Великий метааналіз епідеміологічних досліджень свідчить про дещо підвищений ризик у жінок, яким застосовували монотерапію естрогенами як системну ГЗТ, що стає очевидним після п'яти років застосування та згодом знижується після припинення лікування.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

Проведення **системної** 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 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, протеїну S або протеїну С 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 препаратом Овестин® 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)

Тільки естроген

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

Ішемічний інсульт

При **системній** 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»).

Супутнє застосування препаратів для лікування гепатиту С

Під час клінічних досліджень, в яких пацієнти з інфекцією вірусу гепатиту С (ВГС) отримували лікування препаратами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір із рибавірином або без нього, підвищення рівня трансамінази (АЛТ) більш ніж у 5 разів вище верхньої межі норми значно частіше спостерігалося у жінок, які отримували препарати, що містять етинілестрадіол. У жінок, які отримували інші естрогени, окрім етинілестрадіолу, такі як естрадіол, естріол та кон'юговані естрогени, підвищення АЛТ було подібним до такого у жінок, які не отримували естрогени. Але через обмежену кількість жінок, які отримували вищезазначені інші естрогени, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Овестин® та цієї комбінованої терапії.

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.

Екзогенні естрогени можуть спричинити або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

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 зв’язувальних 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 підтримувальних дозах супозиторії Овестинâ не впливають на результати гормональних лабораторних тестів.

Овестин®, супозиторії вагінальні, містять у складі макроголу цетостеариловий ефір та гліцерилу рицинолеат.

Макроголу цетостеариловий ефір та гліцерилу рицинолеат можуть спричиняти місцеві шкірні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Овестинâ не застосовують під час вагітності. Якщо жінка завагітніє під час лікування Овестиномâ, 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

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

Фертильність

Овестинâ призначений тільки для лікування жінок у період після менопаузи (природною та викликаною хірургічно).

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

Препарат Овестинâ не впливає на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

· Для перед- та післяопераційного лікування жінок у постменопаузальном 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 сумнівної 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 Овестинâ слід вводити у піхву ввечері перед сном. Пацієнтка повинна ввести супозиторій у положенні лежачи якомога глибше у піхву.

У разі застосування препарату Овестин®, крему вагінального або супозиторіїв, 2 рази на

тиждень системна експозиція естріолу залишається в межах нормального постменопаузального діапазону, тому комбінація з прогестагеном не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Для жінок, яким не проводять гормональну замісну терапію або яких переводять із безперервного застосування комбінованого препарату для ГЗТ, лікування Овестином^{â} 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^{â} наступного дня після завершення попереднього циклу.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

У разі проковтування 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^{â}:

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 кров’янисті виділення Вагінальні виділення

З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота
Розлади обміну речовин та харчові розлади	Затримка рідини

Ці побічні ефекти зазвичай минущі, але також можуть свідчити про застосування дуже високої дози препарату.

При лікуванні естрогеном/ прогестагеном виникали також інші побічні реакції.

· Доброякісні та злоякісні естрогензалежні новоутворення, наприклад карцинома ендометрія (додаткову інформацію див. у розділах «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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Ефекти класу лікарських засобів, пов’язані із системною ГЗТ

Нижченаведені ризики були пов’язані із застосуванням системної ГЗТ і меншою мірою стосуються препарату Овестин®, крему вагінального та супозиторіїв, при застосуванні якого 2 рази на тиждень системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону.

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 пацієнток, які отримують монотерапію із застосуванням естрогену, ступінь підвищення ризику є дещо нижчим, ніж у пацієнток, 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 і 95 % ДІ#	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ГЗТ протягом 5 років (95 % ДІ)
Естрогенова монотерапія ГЗТ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Відносний ризик загалом. Відносний ризик не є постійним значенням, він зростає зі збільшенням тривалості застосування. * Взято з вихідного рівня випадків у розвинених країнах. 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)
Естрогенова монотерапія ГЗТ (КЕЕ)			
50–79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6-0)*
КЕЕ: кон’югований еквінний естроген * Дослідження WHI у жінок з видаленою маткою, які не показали збільшення ризику розвитку раку молочної залози.			

Рак яєчників

Застосування системної ГЗТ пов’язане з дещо підвищеним ризиком діагностування раку яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень продемонстрував підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які наразі застосовують системну ГЗТ, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували ГЗТ (ВР 1,43, 95 % ДІ 1,31–1,56). У жінок віком від 50 до 54 років застосування ГЗТ протягом 5 років призводить до одного додаткового випадку на 2000 жінок. Серед жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовують ГЗТ, у 2 з 2000 жінок діагностують рак яєчників протягом 5-річного періоду.

Ризик розвитку ВТЕ

Ризик розвитку ВТЕ, тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії, підвищується при **системній** ГЗТ у 1,3–3 рази. Розвиток ВТЕ є найбільш імовірним протягом 1-го року ГЗТ (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)
Пероральна естрогенова монотерапія ГЗТ*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
* Дослідження за участі жінок з видаленою маткою			

Ризик розвитку ішемічного інсульту

Системна естрогенова монотерапія пов’язана 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)

*Диференціація між ішемічним та геморагічним інсультом не проводилася.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-25 °С 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 адреса місця провадження його діяльності.

Індустріальна зона Ле Малкурле, 17 Авеню Де Порт Оксітанс, Ганна, 03800, Франція.