

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСТРАМОН 50

(ESTRAMON® 50)

Склад:

діюча речовина: естрадіол;

1 пластир розміром 20 см² з середньою швидкістю вивільнення естрадіолу 50 мкг на добу містить естрадіолу 4 мг;

допоміжні речовини: d-а-токоферолу концентрат, сополімер акрилатний, підкладка Pegoterat.

Лікарська форма. Пластир трансдермальний.

Основні фізико-хімічні властивості: еліпсоїдний матовий безбарвний пластир, зафіксований на безбарвній захисній плівці.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Код АТХ G03C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трансдермальна система містить естрадіол (17β-естрадіол), що є хімічно та біологічно подібний до ендogenous естрадіолу людини. Естрадіол замінює втрату продукції естрогену у жінок у менопаузі та полегшує симптоми менопаузи. Естрогени запобігають втраті маси кісткової тканини після менопаузи або оваріектомії.

Дані клінічних досліджень

Поліпшення симптомів, спричинених дефіцитом естрогену, і вплив на кровотечі.

Полегшення симптомів клімактеричного періоду досягається протягом перших тижнів лікування.

Профілактика остеопорозу.

- Дефіцит естрогену в менопаузі супроводжується підвищеним метаболізмом кісткової тканини і втратою кісткової маси.

- Дія естрогену на щільність кісток залежить від дози. Очевидно, що захист забезпечується, поки триває лікування. Після завершення ЗГТ (замісної гормональної терапії) втрата кісткової маси є порівнянною з втратою кісткової маси у жінок, які не отримували лікування.
- Результати дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (*WHI*) та метааналізів у рамках інших досліджень свідчать про те, що поточне застосування ЗГТ, окремо або в комбінації з прогестагеном, у переважно здорових жінок зменшує ризик переломів стегнових кісток, хребта або інших остеопорозних переломів. Застосування ЗГТ може також запобігати переломам у жінок із невеликою щільністю кісток і/або підтвердженим остеопорозом, проте, обсяг інформації стосовно цього є обмеженим.

Фармакокінетика.

Резорбція.

Застосування естрадіолу у вигляді трансдермальної системи забезпечує тривале і рівномірне надходження його в організм. Концентрацію естрадіолу у плазмі крові можна контролювати, запобігаючи передозуванню. Після прикріплення пластиру Естрамон 50 естрадіол добре всмоктується через непошкоджену шкіру, що забезпечує його стійкий рівень у кровотоці упродовж лікування. Розрахована середня добова швидкість вивільнення естрадіолу становить 50 мкг на добу. На відміну від лікарських форм для перорального прийому, трансдермальне застосування естрадіолу дозволяє запобігти його інтенсивному метаболізму під час першого проходження через печінку.

Біодоступність.

При постійному застосуванні пластиру Естрамон 50 середня концентрація естрадіолу у плазмі крові становить близько 34 пг/мл, максимальна концентрація – близько 48 пг/мл. Після зняття пластиру вміст естрадіолу повертається до початкового рівня протягом 12-24 годин.

Розподіл.

Естрадіол більш ніж на 50 % зв'язується з такими білками плазми, як зв'язуючі статеві гормони глобулін і альбумін. Лише 2 % естрадіолу залишаються вільними і біологічно активними

Біотрансформація.

Застосовуваний трансдермально естрадіол метаболізується таким самим шляхом, що й ендогенний гормон. Естрадіол метаболізується головним чином у печінці, де перетворюється на естрон, а потім на естріол, епі-естріол і катехол-естрогени, які потім кон'югують із перетворенням на сульфати і глюкуроніди. Ізоформи цитохрому-Р-450 CYP1A2 та CYP3A4 каталізують гідроксилування зв'язуючого естрадіол естріолу. В організмі людини відбувається глюкуронізація естріолу під дією UGT1A1 та UGT2B7. Метаболіти естрадіолу трансформуються також шляхом ентерогепатичної циркуляції.

Виведення.

Сульфати і естери глюкуронової кислоти разом із невеликою часткою естрадіолу та різних інших метаболітів виділяються із сечею. Лише невелика кількість виводиться із випорожненнями. Оскільки період напіввиведення естрадіолу є коротким (близько 1 години),

протягом 24 годин після видалення пластиру концентрація естрадіолу та естрону в сироватці крові знову повертається до вихідного значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) симптомів дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи.

ЗГТ для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у менопаузний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації.

Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризику переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських засобів, передбачених для профілактики остеопорозу.

Досвід лікування жінок віком від 65 років обмежений.

Протипоказання.

- Діагностований, прогнозований рак молочної залози або рак молочної залози в анамнезі;
- діагностовані у минулому або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія);
- вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу;
- нелікована гіперплазія ендометрія;
- наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій) або венозна тромбоемболія у минулому;
- відомі тромбофілічні розлади (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну див. розділ «Особливості застосування»);
- артеріальні тромбоемболічні захворювання у даний час або в анамнезі (наприклад, ішемічна хвороба серця, інсульт);
- гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися;
- відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату;
- порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм естрогенів (та прогестагенів) може посилюватися при одночасному застосуванні речовин, які індукують ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферментів системи цитохрому Р450. До таких речовин належать протисудомні засоби (наприклад, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн), та протимікробні засоби (наприклад, рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

Незважаючи на те, що ритонавір і нелвінавір відомі як потужні інгібітори СYP450, при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами вони, навпаки, активують зазначені ферменти.

Рослинні препарати, компонентом яких є звіробій перфорований (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів (та прогестагенів).

Естрадіол метаболізується переважно під дією ізоферменту СYP3A4, тому одночасне застосування інгібіторів СYP3A4, наприклад кетоконазолу, еритроміцину та ритонавіру, може призвести до зростання експозиції естрадіолу.

При трансдермальному застосуванні ефект першого проходження через печінку відсутній, тому естрогени (і прогестагени), які застосовуються трансдермально, можливо, завдають меншої шкоди, ніж гормони, що вводяться перорально, через індуктори ферментів. Клінічно доведено, що підвищений метаболізм естрогенів та прогестагенів може призвести до ослаблення їх ефекту і зміни профілю маткових кровотеч.

Терапія естрогеном може впливати на результати деяких лабораторних тестів, наприклад на толерантність до глюкози або дослідження функції щитовидної залози.

Особливості застосування.

ЗГТ слід розпочинати лише для лікування таких постменопаузальних симптомів, які негативно впливають на якість життя. Щонайменше один раз на рік слід проводити ретельну оцінку співвідношення користі і ризику терапії перед початком або продовженням застосування пластиру Естрамон 50, і лікування доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризики. Дані щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку співвідношення користі та ризиків у таких жінок є більш сприятливим, ніж у жінок старшого віку.

Медичне обстеження/консультація. Перед початком або поновленням застосування препарату Естрамон 50 після перерви слід докладно вивчити анамнез пацієнтки (включаючи сімейний анамнез). Фізикальне обстеження (включаючи гінекологічне обстеження та обстеження молочних залоз) необхідно провести, беручи до уваги протипоказання (розділ «Протипоказання») і застереження (розділ «Особливості застосування»). Під час лікування рекомендується проводити регулярні огляди, частота і обсяг яких визначається індивідуально. Жінок слід поінформувати, про які зміни у молочних залозах необхідно повідомляти лікареві (див. розділ нижче «Рак молочної залози»). Регулярне обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад, мамографію, слід проводити відповідно до діючих інструкцій для здорових жінок, враховуючи медичні потреби індивідуально для кожної жінки.

Ситуації, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнток. При наявності будь-якого із зазначених нижче захворювань у даний момент, у минулому та/або їх погіршенні у період вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнткам слід перебувати під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що ці стани можуть рецидивувати або їх перебіг

погіршуватися під час лікування препаратом Естрамон 50. До них належать:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику тромбоемболічних захворювань (див. нижче);
- фактори ризику естрогенчутливих пухлин, наприклад перший ступінь спадкової схильності до раку молочної залози;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання печінки (наприклад, аденома печінки);
- цукровий діабет із судинними ускладненнями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз.

Підстави для негайного припинення терапії. ЗГТ необхідно припинити негайно у випадку виявлення протипоказання, а також у таких ситуаціях:

- поява жовтяниці або порушення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява вперше головного болю на зразок мігрені;
- вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома. У жінок з інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії ендометрія та карциноми підвищується при призначенні тільки естрогенів протягом тривалого періоду часу. Помічене зростання ризику раку ендометрія у жінок, які приймають тільки естрогени, порівняно з тими, хто не приймає їх, коливається від 2 до 12 разів залежно від тривалості лікування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення лікування ризик може залишатись підвищеним принаймні протягом 10 років.

Додатковий циклічний прийом прогестагену протягом принаймні 12 днів на місяць або 28-денного циклу, або безперервна комбінована естроген-прогестагенова терапія у жінок зі збереженою маткою може запобігати надмірному ризику, асоційованому з ЗГТ із застосуванням тільки естрогену. Протягом перших місяців лікування можуть виникати проривні маткові кровотечі, пов'язані з раптовим зниженням рівня статевих гормонів ("кровотечі відміни"), або кров'янисті виділення. Якщо вони виникають при лікуванні через деякий час або тривають після припинення терапії, необхідно з'ясувати їх причину, що може

включати біопсію ендометрія для виключення злоякісних новоутворень ендометрія. Беззастережна естрогенна стимуляція може призвести до передзлоякісної або злоякісної трансформації залишкових вогнищ ендометріозу. Тому слід зважити необхідність призначення прогестагену на додаток до замісної терапії естрогеном у тих випадках, коли внаслідок ендометріозу було здійснено гістеректомію, і при наявності залишкового ендометріозу.

Рак молочної залози. Усі наявні дані свідчать про підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ та, імовірно, також у жінок, які приймають тільки естрогенову ЗГТ. Цей ризик залежить від тривалості застосування.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження «Ініціативи заради здоров'я жінок» (Women's Health Initiative study – WHI) та епідеміологічні дослідження показали підвищений ризик виникнення раку молочної залози у жінок, яким застосовують комбіновану естроген-прогестагенову терапію ЗГТ, що стає очевидним приблизно після 3 років.

Монотерапія естрогеном. Дослідження WHI не виявило підвищення ризику раку молочної залози у жінок після гістеректомії, які приймають ЗГТ із застосуванням тільки естрогену. В обсерваційних дослідженнях переважно повідомлялося про незначне підвищення ризику діагностування раку молочної залози, що є суттєво нижчим, ніж у пацієток, які приймають комбінації естрогену та прогестагену. Підвищений ризик стає очевидним вже через кілька років застосування та підвищується відповідно до збільшення тривалості застосування, однак після припинення лікування повертається до початкового рівня протягом кількох (щонайбільше 5) років. ЗГТ, особливо комбінована естроген-прогестагенова терапія, підвищує щільність мамографічних зображень, що може негативно вплинути на радіологічне виявлення раку молочної залози.

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

Венозна тромбоемболія. ЗГТ пов'язана з 1,3–3-разовим підвищенням ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневих судин. Виникнення такої патології найбільш вірогідне протягом першого року проведення ЗГТ, аніж пізніше. Пацієнтки з відомими тромбофілічними ускладненнями мають підвищений ризик ВТЕ, і ЗГТ може додатково збільшувати цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана для цієї групи пацієток (див. розділ «Протипоказання»).

Загальновизнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є: застосування естрогенів, старший вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) і карцинома. Єдиної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ не існує. Як і для всіх післяопераційних пацієнтів, необхідно вжити запобіжні заходи для попередження ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо після планової операції очікується тривала іммобілізація, рекомендується тимчасове припинення ЗГТ за 4–6 тижнів до оперативного втручання. Лікування можна поновлювати, тільки коли жінка повністю відновить свою рухливість.

Жінкам без ВТЕ в анамнезі, але з наявністю у родичів першого ступеня родинного зв'язку

тромбозу в молодому віці, можна запропонувати скринінг після ретельного обговорення його обмежень (при скринінгу виявляють тільки частину тромбофілічних розладів).

Якщо ідентифіковано вроджений тромбофілічний розлад, який супроводжується тромбозом у члена сім'ї в анамнезі або якщо розлад є тяжким (наприклад, недостатність антитромбіну, протеїну S або протеїну C або комбінація розладів) – ЗГТ протипоказана.

У жінок, які вже приймають постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризики застосування ЗГТ.

Якщо ВТЕ розвивається після початку терапії, препарат треба негайно відмінити. Пацієнтку слід попередити про необхідність негайно звернутися до лікаря при появі потенційних симптомів тромбоемболії (наприклад, болісної набрякlostі ноги, раптового болю у грудній клітці, задишки).

Ішемічна хвороба серця (ІХС). Немає отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях доказів захисту від інфаркту міокарду у жінок з або без ІХС, які приймали комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ або ЗГТ тільки естрогеном.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія. Відносний ризик виникнення ІХС на тлі застосування комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ є дещо підвищеним. Оскільки базовий абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС, зумовлених застосуванням естрогенів та прогестагенів, дуже мала у здорових жінок у близькому до менопаузи віці, але буде зростати у більш старшому віці.

Монотерапія естрогеном. Дані рандомізованих контрольованих досліджень не показали підвищеного ризику ІХС у жінок після гістеректомії, які приймають монотерапію естрогеном.

Ішемічний інсульт. Комбінована естроген-прогестагенова терапія та монотерапія естрогеном асоціюються з підвищенням ризику ішемічного інсульту до 1,5 раза. Відносний ризик не змінюється з віком або часом, що минув після настання менопаузи. Проте, оскільки базовий абсолютний ризик інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з віком.

Тяжкі анафілактичні/анафілактоїдні реакції. Після виведення лікарського засобу на ринок повідомляли про випадки анафілактичних/анафілактоїдних реакцій, які подекуди розвивалися в період лікування естрадіолом і вимагали термінового медичного втручання.

Судинний набряк. Естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми судинного набряку, зокрема у жінок зі спадковим судинним набряком.

Пацієнтки, у яких після лікування естрадіолом розвинувся судинний набряк, не мають повторно отримувати Естрамон 50.

Інші стани.

- Естрогени можуть спричиняти затримку рідини, і тому необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів, які мають порушення функції серця або нирок.
- Жінки з наявною раніше гіпертригліцеридемією мають бути під ретельним спостереженням під час проведення замісної терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, оскільки рідко у жінок з цією патологією рівень тригліцеридів у плазмі крові значно збільшувався під час лікування естрогенами, що призводило до панкреатиту.

- Естрогени збільшують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), призводячи до збільшення циркулюючих гормонів щитовидної залози, який визначають за рівнем зв'язаного з білком йоду (ЙЗБ), рівнями Т4 (при аналізі з використанням колонок або радіоімунному аналізі), або рівнями Т3 (за допомогою радіоімунного аналізу). Захоплення трийодтироніну (Т3) зменшене в результаті підвищених рівнів ТЗГ. Концентрації вільних трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці крові, кортикоїдзв'язуючого глобуліну (КЗГ) та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (СГЗГ), можуть підвищуватися, що призводить до збільшення концентрації кортикостероїдів і статевих гормонів у крові. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати концентрації інших білків плазми (ангіотензин-ренін субстрату, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

- При застосуванні ЗГТ не покращуються когнітивні здатності. Є посилення на підвищений ризик деменції у жінок, вік яких на початку безперервної комбінованої ЗГТ або монотерапії естрогенами перевищував 65 років.

- Відомо, що контактна сенсibilізація можлива при всіх варіантах топічного застосування лікарських засобів. Хоча це відбувається надзвичайно рідко, жінок, у яких розвивається контактна сенсibilізація на один із компонентів препарату Естрамон 50, слід проінформувати про можливість тяжкої реакції підвищеної чутливості, якщо вони продовжуватимуть застосування речовини, яка спричинила контактну сенсibilізацію.

- Хоча наявна інформація не свідчить, що естрогени, в тому числі трансдермальний естрадіол, порушують обмін вуглеводів, жінкам з діабетом потрібно перебувати під наглядом на початку терапії, поки не буде отримано додаткову інформацію.

- Необхідно регулярно перевіряти функцію щитовидної залози у пацієток, які одночасно потребують замісної терапії тиреоїдними гормонами та прийому естрогенів, з метою контролю рівня тиреоїдних гормонів у плазмі крові.

Терапія Естрамоном 50 не перешкоджає заплідненню.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування Естрамону 50 протипоказане під час вагітності. Якщо під час лікування препаратом настає вагітність, його прийом необхідно негайно припинити.

Наявні результати більшості епідеміологічних досліджень, які стосуються ненавмисної експозиції плода естрогеном, не свідчать про тератогенну або фетотоксичну дію препарату.

Період лактації

Застосування Естрамону 50 протипоказане у період лактації.

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

Невідома.

Спосіб застосування та дози.

Тривалість та схеми лікування визначаються лікарем індивідуально. Пластир застосовують у вигляді моно- або комбінованої терапії.

Дозування

Рекомендується застосовувати 1 пластир з інтервалом у 3-4 дні (у середньому 2 рази на тиждень).

Симптоми дефіциту естрогену:

Як на початку, так і для продовження лікування, слід розпочинати з призначення найменшої ефективної дози, та застосовувати протягом якомога коротшого періоду.

Залежно від клінічної відповіді дозу можна регулювати, беручи до уваги індивідуальний стан пацієнта. Якщо після 3 місяців застосування пластиру симптоми дефіциту естрогенів не усуваються, дозу можна підвищити, але максимальна доза не має перевищувати 100 мкг на добу. Якщо з'являються симптоми передозування (наприклад, відчуття напруження в молочних залозах), дозу слід зменшити.

Профілактика остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді:

Для профілактики постменопаузального остеопорозу у жінок пластир застосовувати у дозі 50 мкг на добу (1 пластир з інтервалом у 3-4 дні).

Загальні зауваження

Естрамон 50 можна застосовувати як циклічно, так і безперервно.

Для жінок із інтактною маткою, незалежно від вибраного режиму лікування естроген слід комбінувати з прогестагеном, який дозволено застосовувати разом із естрогеном, протягом принаймні 12-14 днів кожного 28-денного циклу для ефективного зменшення гіперплазії ендометрію, індукованої естрогеном.

Для жінок після гістеректомії додавання прогестагену не рекомендоване, окрім випадків, у яких було діагностовано ендометріоз.

Початок терапії.

У жінок, які не застосовують ЗГТ, або у жінок, які переходять з безперервної комбінованої, лікування можна розпочати у будь-який зручний день. У жінок, які переходять з циклічної або безперервної послідовної естроген-прогестагенної ЗГТ, лікування слід починати одразу з наступного дня після завершення попереднього циклу.

Варіанти монотерапії естрогеном та комбінованої терапії естрогеном/прогестагеном.

Циклічно чи циклічно послідовно:

Циклічне застосування естрогену з перервою у лікуванні, причому зазвичай лікарський засіб застосовують протягом 21 доби, після чого протягом 7 днів триває перерва у лікуванні. Для лікування жінок, що мають матку, додатково послідовно застосовують прогестаген протягом

останніх 12-14 днів лікування.

Безперервно чи безперервно послідовно:

Безперервне застосування естрогену. Для лікування жінок, що мають матку, додатково послідовно застосовують прогестаген протягом 12-14 днів кожного 28-денного циклу.

Прогестаген можна додавати, наприклад, у формі таких препаратів, як норетистерон, норетистерону ацетат, медроксипрогестерону ацетат або прогестерон (для більш детальної інформації див. інструкції для медичного застосування даних лікарських засобів).

Безперервне, нециклічне лікування можна застосовувати для жінок після гістеректомії, або якщо протягом перерви у лікуванні знову проявляються значні симптоми дефіциту естрогену.

Спосіб застосування

1. Кожний трансдермальний пластир упакований окремо. Безпосередньо перед застосуванням необхідно відкрити пакетик, розрізавши його ближче до краю, дістати пластир, не пошкоджуючи його.
2. Пластир слід обережно згинати вздовж перфорації вгору і вниз, поки більша частина захисної плівки не відокремитися вздовж перфорованої смуги від клейкої поверхні пластиру. Ця частина захисної плівки знімається за один з отриманих кінчиків.
3. Відкриту клейку поверхню пластиру накласти на здорову чисту, суху ділянку шкіри зовнішньої поверхні стегна.
4. Вільну частину пластиру злегка підняти так, щоб видалити залишок захисної плівки і закріпити пластир повністю.
5. Після повної фіксації пластиру його необхідно притиснути рукою протягом 10 секунд.

Пластир не можна застосовувати у ділянці молочних залоз! При використанні кожного нового пластиру необхідно міняти місце аплікації. Новий пластир можна знову наклеювати на те саме місце щонайменше через тиждень. Безпосередньо перед аплікацією ділянку шкіри слід знежирити, вона не має бути ушкодженою чи з подразненнями. Не слід кріпити пластир на такі ділянки, де при сидінні він може зсунутися. Не слід наклеювати пластир у зоні талії, оскільки внаслідок тертя при контакті з тісним одягом пластир може відклеїтися. Пластир наносять негайно після того, як упаковку розкрито і знято захисну плівку. Після фіксації пластиру слід переконатися, що він добре закріпився, особливо з країв. Якщо пластир не тримається, його слід притиснути сильніше для міцного закріплення.

Якщо пластир прикріплений правильно, пацієнтка може приймати ванну або душ, як зазвичай. Проте він може відклеюватися від шкіри при контакті з дуже гарячою водою або в сауні. Слід захищати пластир від прямих сонячних променів.

Якщо пластир відклеївся частково або повністю завчасно (раніше, ніж за 3-4 дні), слід наклеїти новий пластир. Якщо чергове застосування пластиру було пропущено, новий пластир слід наклеїти якомога скоріше. Наступна його заміна має бути проведена у відповідності із первинною схемою терапії. Переривання лікування може підвищити ймовірність маткової або мажучої кровотечі.

Досвід застосування пластиру Естрамон 50 жінкам віком від 65 років обмежений.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям.

Передозування.

При трансдермальному застосуванні передозування естрадіолу малоімовірно.

Найчастішими симптомами передозування при клінічному застосуванні є напруження молочних залоз і/або вагінальна кровотеча. При появі подібних симптомів слід розглянути варіант зменшення дози. Для швидкого усунення ефектів передозування слід видалити пластр.

Побічні реакції.

Легка еритема на місці застосування є побічним ефектом, про який найчастіше повідомляють (16,6 %). Незначне почервоніння спостерігали після видалення пластиру зі шкіри на місці наклеювання. Також повідомляли про легкий прурит і невеликий висип на шкірі навколо місця наклеювання пластиру.

Небажані ефекти класифіковані за частотою проявів: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), невідомі (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти і поліпи): нечасті – рак молочної залози.

З боку імунної системи: поодинокі – підвищена чутливість; рідкісні – кропив'янка, анафілактичні реакції (включаючи та ангіоедему), анафілактоїдні реакції.

З боку метаболізму та харчування: нечасті – гіперхолестеринемія; рідкісні – зміна толерантності до вуглеводів, погіршення перебігу порфірії.

Психічні порушення: часті – депресія, нервозність, афективна лабільність; непоширені – тривожність; поодинокі – порушення лібідо; рідкісні – загострення епілепсії.

З боку нервової системи: дуже часті – головний біль; часті – сонливість, безсоння, зміни настрою, роздратованість, припливи; нечасті – мігрень, запаморочення; поодинокі – парестезії; рідкісні – хорея.

З боку органів зору: нечасті – порушення зору, відчуття сухості в очах; рідкісні – непереносимість контактних лінз.

З боку серцево-судинної системи: нечасті – артеріальна гіпертензія, емболія, тахікардія, втрата свідомості; поодинокі – венозна тромбоемболія, відчуття тяжкості у ногах,

варикозне розширення вен; невідомо – емболія.

З боку травного тракту та гепатобіліарної системи: часті – нудота, диспепсія, метеоризм, діарея, біль у животі, відчуття переповнення; підвищення апетиту; нечасті – блювання, запор, підвищення рівня ферментів печінки; поодинокі – порушення функції печінки та порушення відтоку жовчі (утворення каменів у жовчному міхурі), холестатична жовтяниця, жовчнокам'яна хвороба, порушення функції жовчного міхура.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часті – реакції у місці застосування, включаючи місцеві кровотечі, синці, пекучість, екзему, набряк, запалення, біль, папули, парестезію, припухлість, везикули; подразнення шкіри, еритема; часті – акне, висипи на шкірі, сухість шкіри, свербіж; нечасті – зміна кольору шкіри; поодинокі – контактний дерматит, пігментація, алопеція; рідкісні – некроз шкіри, поява зайвого волосся, мультиформна еритема, вузлувата еритема і геморагічний висип, хлоазма або меланоз, судинна пурпура, генералізована екзантема; невідомі – кропив'янка.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часті – біль у спині; нечасті – артралгія, м'язові судоми, біль у суглобах, біль у кінцівках (біль у ногах*); поодинокі – міастенія.

* Не стосується тромбоемболії, має, як правило, транзиторний характер і триває 3-6 тижнів. При стійких симптомах слід зменшити дозу естрогену.

Респіраторні порушення: нечасті – біль у горлі.

З боку сечовидільної системи: нечасті – дизурія, інфекційні захворювання сечовидільних шляхів.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже часті – відчуття напруженості та біль у молочних залозах, дисменорея, менструальні порушення; часті – збільшення молочних залоз, спазми матки, гіперплазія ендометрія, вагінальні інфекції, виділення (білі), посилення секреції з шийки матки, новоутворення шийки матки, патології матки, маткові/вагінальні кровотечі, включаючи кровомазання, біль у тазовій ділянці, патології ендометрія, вульвовагініти, вагінальний кандидоз, сухість піхви, рак молочних залоз, кіста яєчника, фіброкістозні захворювання молочних залоз, кіста молочних залоз, відхилення від норми показників цитологічного мазка, опущення матки; поодинокі – лейоміома матки, утворення кіст поза трубами, ендоцервікальні поліпи, галакторея, виділення з молочних залоз; невідомі – фіброзно-кістозна мастопатія.

Загальні порушення: часті – біль, дорсалгія, астенія, периферичні набряки, зміна маси тіла (збільшення або зменшення); нечасті – алергічні реакції, нездужання, затримка води чи солей в організмі, втрата апетиту; рідкісні – носові кровотечі.

Результати досліджень: нечасті – підвищення рівня трансаміназ; невідомо – аномальні результати тесту функції печінки.

При застосуванні деяких видів терапії естрогенами-прогестагенами повідомлялося про наступні побічні реакції: естроген залежні злоякісні та доброякісні новоутворення, наприклад, рак ендометрія, новоутворення у печінці; венозна тромбоемболія, наприклад, глибокий

венотромбоз, венотромбоз органів малого таза та легенева емболія; інсульт; інфаркт міокарда; деменція; сухість очей; зміни складу слізної плівки; поява або загострення флебітів; ектропіон; носові кровотечі; порфірія; екзема; подібні до циститу симптоми, збільшення розміру міоми матки; ерозії шийки матки.

Рак молочної залози

- Ризик діагнозу раку молочної залози у жінок, для лікування яких понад 5 років застосовували комбіновану терапію естрогеном і прогестагеном, був до 2 разів вищим.
- Збільшення ризику для пацієнток, які отримували монотерапію естрогеном, було помітно меншим, ніж для пацієнток, які отримували комбіновані препарати естрогену і прогестагену.
- Рівень ризику залежить від тривалості застосування препарату.
- Результати найбільшого рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI) і найбільшого епідеміологічного Дослідження мільйона жінок (MWS) наведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1. Дослідження мільйона жінок (*Million-Women-Study, MWS*): оцінюваний додатковий ризик захворювання на рак молочної залози після ЗГТ протягом 5 років

Вікова група (років)	Додаткові випадки на 1 000 жінок, для лікування яких не застосовували ЗГТ протягом 5 років*	Відносний ризик#	Додаткові випадки на 1 000 жінок, для лікування яких застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ — довірчий інтервал)
Монотерапія естрогеном			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Комбінована терапія естрогеном і прогестагеном			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Відносний ризик у цілому. Відносний ризик не є сталим, а зростає зі збільшенням тривалості застосування препарату.

Зауваження: оскільки вихідні дані стосовно частоти нових випадків захворювання на рак молочної залози в країнах ЄС є різними, відповідно варіює також кількість додаткових випадків захворювання на рак молочної залози.

* Відносно вихідної частоти нових випадків захворювання у промислово розвинених країнах.

Таблиця 2. Дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI) в США: додатковий ризик захворювання на рак молочної залози після застосування ЗГТ протягом 5 років

Вікова група (років)	Частота нових випадків захворювання на 1 000 жінок у групі, що отримувала плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1 000 жінок, для лікування яких застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
Монотерапія естрогеном			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*
Естроген і прогестаген #			
50 - 79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

При обмеженні оцінки результатами для жінок, для лікування яких перед дослідженням не застосовували ЗГТ, було виявлено, що ризик протягом перших 5 років лікування не зростає: через 5 років ризик був вищим, аніж для жінок, які не отримували лікування.

* Дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI) у жінок без матки, у яких не було виявлено підвищений ризик захворювання на рак молочної залози.

Карцинома ендометрія

Жінки у постменопаузі з інтактною маткою.

Приблизно у 5 із 1 000 жінок із інтактною маткою, для лікування яких не застосовували ЗГТ, розвивалася карцинома ендометрія. У жінок із інтактною маткою застосування монотерапії естрогеном не рекомендоване, оскільки вона спричиняє підвищення ризику утворення карциноми ендометрія.

Залежно від тривалості монотерапії естрогеном і дози естрогену підвищений ризик виникнення карциноми ендометрія у рамках епідеміологічних досліджень становив від 5 до 55 додатково діагностованих випадків на 1 000 жінок у віці від 50 до 65 років.

Шляхом додавання прогестагену до монотерапії естрогеном принаймні протягом 12 діб на кожен цикл можна уникнути цього підвищеного ризику. У рамках дослідження Мільйона жінок після застосування комбінованої ЗГТ протягом 5 років (попередньо або безперервно) ризик виникнення карциноми ендометрія не зростав (ВР — відносний ризик 1,0 [95 % ДІ 0,8-1,2]).

Карцинома яєчника

Застосування лікарських засобів для монотерапії естрогеном або комбінованих лікарських засобів із естрогеном і прогестагеном для ЗГТ пов'язане із незначно підвищеним ризиком встановлення діагнозу карциноми яєчника.

За результатами мета-аналізу в рамках 52 епідеміологічних досліджень, ризик виникнення карциноми яєчника є підвищеним для жінок, для лікування яких на цей час застосовують ЗГТ, порівняно з жінками, для лікування яких ніколи не застосовували ЗГТ (ВР 1,43, 95 % ДІ 1,31-1,56). Для жінок у віці від 50 до 54 років, для лікування яких застосовували ЗГТ протягом 5 років, спостерігали один додатковий випадок на 2 000 пацієнток. Для жінок у віці від 50 до 54 років, для лікування яких не застосовували ЗГТ, протягом періоду тривалістю 5 років діагностували близько 2 випадків виникнення карциноми яєчника на 2 000 пацієнток.

Венозна тромбоемболія

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), наприклад тромбозу глибоких вен ніг чи

тазу, або емболії легень, при застосуванні ЗГТ зростає в 1,3–3 рази. Виникнення такого захворювання є більш ймовірним протягом першого року лікування, ніж протягом наступних років лікування. Відповідні результати дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI) наведені в таблиці 3.

Таблиця 3: Дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI): додатковий ризик виникнення венозної тромбоемболії після застосування ЗГТ протягом 5 років

Вікова група (років)	Частота нових випадків захворювання на 1 000 жінок у групі, що отримувала плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1 000 жінок, для лікування яких застосовували ЗГТ протягом 5 років
Пероральна монотерапія естрогеном*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3 – 10)
Комбінована пероральна терапія естрогеном і прогестагеном			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Дослідження у жінок без матки

Коронарна хвороба серця

У жінок віком понад 60 років, для лікування яких застосовували комбіновану ЗГТ естрогеном і прогестагеном, ризик розвитку коронарної хвороби серця трохи підвищений.

Інсульт

Застосування монотерапії естрогеном або комбінованої терапії естрогеном і прогестагеном пов'язане з підвищенням до 1,5 рази ризиком ішемічного інсульту. Ризик геморагічного інсульту при застосуванні ЗГТ не підвищується. Цей відносний ризик не залежить від віку пацієнтки або тривалості застосування препарату. Проте, оскільки вихідний ризик значною мірою залежить від віку пацієнтки, загальний ризик у жінок при застосуванні ЗГТ зростає зі збільшенням віку. Див. таблицю 4.

Таблиця 4. Комбіновані дослідження в рамках Ініціативи в ім'я здоров'я жінок (WHI): додатковий ризик ішемічного інсульту* після застосування ЗГТ протягом 5 років

Вікова група (років)	Частота нових випадків захворювання на 1 000 жінок у групі, що отримувала плацебо протягом 5 років	Відносний ризик (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1 000 жінок, для лікування яких застосовували ЗГТ протягом 5 років
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Різницю між ішемічним і геморагічним інсультами при оцінці ризиків не враховували.

У зв'язку з лікуванням естрогеном/прогестагеном повідомляли про такі небажані ефекти при застосуванні лікарського засобу:

- Захворювання жовчного міхура.
- Захворювання шкіри і підшкірної клітковини: хлоазма, багатоформна еритема, вузлувата еритема, судинна пурпура.
- Ймовірна деменція у жінок віком понад 65 років.
- Жовтяниця.
- Аденома молочної залози.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 пластиру у пакетику; по 6 пакетиків у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Гексал АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріштрассе 25, Хольцкірхен, Баварія, 83607, Німеччина.