

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ

(FEMOSTON® CONTI MINI)

Склад:

діючі речовини: дидрогестерон; естрадіол;

1 таблетка містить дидрогестерону мікронізованого 2,5 мг і естрадіолу гемігідрату мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 0,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гіпромелоза (HPMC 2910); крохмаль кукурудзяний; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; плівкова оболонка Жовтий 1 (макрогол 3350, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіол

Активний компонент, 17 β -естрадіол, хімічно та біологічно подібний до ендogenous естрадіолу людини. Естрадіол заміщує втрату продукування естрогену у жінок у період менопаузи та полегшує симптоми менопаузи.

Дидрогестерон

Дидрогестерон – це активний при пероральному прийомі прогестаген, дія якого порівнянна з дією прогестерону, що вводиться парентерально.

У зв'язку з тим, що естрогени стимулюють ріст ендометрія, монотерапія естрогенами підвищує

ризик розвитку гіперплазії і раку ендометрія. Додавання до терапії прогестажелу значно знижує індукований естрогенами ризик гіперплазії ендометрія у жінок зі збереженою маткою.

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч.

Зменшення симптомів менопаузи спостерігалася під час перших кількох тижнів лікування.

При прийомі препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ починаючи з 4 тижня лікування зменшення помірних і тяжких гарячих припливів було статистично значущим порівняно з плацебо. Кількість помірних і тяжких гарячих припливів продовжувала знижуватися до кінця періоду лікування на 13 тижні. Під час двох досліджень аменорея (відсутність кровотеч або кров'янистих виділень) спостерігалася у 91 % і 88 % жінок відповідно під час 10-12-го місяців лікування. Нерегулярні кровотечі та/або кров'яністі виділення з'являлися у 10 % і 21 % жінок під час перших 3 місяців лікування, та 9 % і 12 % – під час 10-12-го місяців лікування.

Фармакокінетика.

Естрадіол

Всмоктування

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

У таблиці 1 представлено середні рівноважні фармакокінетичні показники естрадіолу (E2), естрону (E1) та естрону сульфату (E1S) для кожної дози мікронізованого естрадіолу. Дані представлено як середні (SD).

Таблиця 1

Естрадіол 0,5 мг				
Показники	E2	E1	Показники	E1S
C _{max} (пг/мл)	34,8 (30,4)	182 (110)	C _{max} (нг/мл)	6,98 (3,32)
C _{min} (пг/мл)	-	-	-	-
C _{av} (пг/мл)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC _{0-t} (пг*год/мл)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-t} (нг*год/мл)	82,0 (42,6)

Розподіл

Естрогени визначаються в нез'язаному або зв'язаному стані. Близько 98-99% дози естрадіолу зв'язується з протеїнами плазми крові, з яких 30-52% – з альбуміном та близько 46-69% – з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Метаболізм

Після перорального застосування естрадіол активно метаболізується. Основними некон'югованими і кон'югованими метаболітами є естрон і естрону сульфат. Ці метаболіти можуть відігравати роль в естрогенній активності безпосередньо або після перетворення на естрадіол. Естрону сульфат може брати участь у ентерогепатичній циркуляції.

Виведення

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

Залежність від дози та часу

При щоденному застосуванні препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ концентрація естрадіолу досягає рівноважного стану приблизно через п'ять днів. У більшості випадків концентрація рівноважного стану досягається в проміжку від 8 до 11 дня прийому.

-

Дидрогестерон

Всмоктування

Після перорального застосування дидрогестерон швидко всмоктується з $T_{\max}$ 0,5-1,5 години.

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

Таблиця 2

Дидрогестерон 2,5 мг		
Показники	Д	ДГД
$C_{\max}$ (нг/мл)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
$C_{\min}$ (нг/мл)	0,0309 (0,0209)	-
C_{av} (нг/мл)	0,117 (0,0455)	-
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

|міліграм-еквівалентів|

Після прийому одноразової дози їжа затримує досягнення піка концентрації у плазмі дидрогестерону приблизно на 1 годину, що призводить до зниження пікових концентрацій у плазмі дидрогестерону приблизно на 20 %, не впливаючи на ступінь експозиції дидрогестерону і ДГД.

Розподіл.

Після перорального прийому дидрогестерону видимий об'єм розподілу є значним і становить приблизно 22000 л. Дидрогестерон та ДГД зв'язуються з білками плазми крові більше ніж на 90%.

Метаболізм.

Після перорального введення дидрогестерон швидко метаболізується з утворенням ДГД. Рівні основного активного метаболіту 20 α -дигідродидрогестерону (ДГД) досягають піка через той самий проміжок часу, що і дидрогестерон. Рівні ДГД у плазмі значно вищі порівняно з вихідною речовиною. Відношення AUC і $C_{\max}$ ДГД до дидрогестерону становлять близько 25 і 20 відповідно. Середній кінцевий період напіввиведення дидрогестерону та ДГД становить близько 15 годин. Загальною властивістю всіх метаболітів є збереження 4,6-дієн-3-онової конфігурації вихідної сполуки і відсутність 17 α -гідроксилювання. Цим пояснюється відсутність естрогенного

і андрогенного ефектів дидрогестерону.

Виведення.

Після|потім| перорального прийому міченого|цілитися| дидрогестерону в середньому 63 % дози виводиться з|із| сечею. Видимий загальний плазмовий кліренс дидрогестерону в організмі є високим і становить приблизно 20 л/хв. Повне виведення здійснюється протягом 72 годин. ДГД наявний у сечі переважно у вигляді кон'югата з|із| глюкуроною кислотою.

Залежність від дози і часу.

Фармакокінетика при одноразовому і багаторазовому застосуванні має лінійний характер|вдачу| у діапазоні пероральних доз від 2,5 до 20 мг|міліграм-еквівалента|. Порівняння кінетики одноразової і багаторазових доз показує, що фармакокінетика дидрогестерону та ДГД не змінюється в результаті повторного застосування. Умови рівноважного стану|достаток| зазвичай досягаються після|потім| 3 днів лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок в постменопаузальний період, не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Діагностований у минулому або підозрюваний рак молочної залози.
- Встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія).
- Встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома).
- Генітальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) у минулому або наявна.
- Наявність тромбофілічних розладів (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Гостре або недавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, якщо показники

функції печінки не нормалізувалися.

· Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарських взаємодій не проводилися.

Ефективність естрогенів і прогестагенів може порушуватися

- Метаболізм естрогенів і прогестагенів може посилюватися при одночасному застосуванні речовин з відомою здатністю індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 системи цитохрому P450. До таких речовин належать протисудомні засоби|кошти| (наприклад фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн) та протиінфекційні засоби|кошти| (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

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

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

- Клінічно доведено, що підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може призвести до послаблення їх ефекту і зміни профілю маткових кровотеч.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень лікування вірусу гепатиту С (ВГС) комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром або без нього перевищення верхньої межі норми рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 5 разів значно частіше спостерігалось у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). У жінок, які приймали лікарські засоби, що містять інші естрогени, ніж етинілестрадіол, такі як естрадіол, ступінь підвищення рівня АЛТ був подібний до такого у жінок, які не отримували жодних естрогенів; однак, з огляду на обмежену кількість жінок, які приймали інші естрогени, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цього препарату з комбінованою терапією омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром з дасабувіром або без нього, а також із терапією глекапревіром/пібрентасвіром (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрогени можуть перешкоджати метаболізму інших лікарських засобів

Естрогени можуть пригнічувати ферменти CYP450, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, шляхом конкурентної інгібіції. Це особливо слід враховувати стосовно|щодо| лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як:

- такролімус і циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3);

- фентаніл (CYP450 3A4);
- теофілін (CYP450 1A2).

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

Особливості застосування.

Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою у жінок, замісну гормональну терапію (ЗГТ) слід розпочинати тільки|лише| за наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризиків і користі як мінімум щорічно|щорік|, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки|лише| якщо користь перевищує ризики.

Докази щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак|однак|, завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку,

співвідношення переваг та ризиків у таких жінок може бути сприятливішим, ніж у старших жінок.

Медичне обстеження/ подальше спостереження

Перед початком або поновленням замісної гормональної терапії необхідно з'ясувати повний особистий і сімейний анамнез. Фізикальне обстеження (включаючи гінекологічне обстеження і обстеження молочних залоз) необхідно робити|чинити|, враховуючи дані анамнезу, протипоказання і застереження до застосування даного препарату. Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і обсяг|обсяг| яких визначається індивідуально. Жінок слід поінформувати, про які зміни в молочних залозах необхідно повідомляти лікареві|лікарку| або медичній сестрі (див. «Рак молочної залози» нижче). Обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад мамографію, слід проводити відповідно до існуючої практики скринінгу, модифікованої залежно від індивідуальних клінічних потреб.

Захворювання, при яких необхідно спостерігати за станом пацієнток

Пацієнткам, у яких наявні будь-які із вказаних нижче захворювань на даний момент, у минулому та/або їх погіршення під час вагітності або попередньої гормональної терапії, слід знаходитися під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що ці стани можуть рецидивувати або їх перебіг погіршуватися під час лікування препаратом ФЕМОСТОН® КОНТИ МІНІ. До них належать:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику виникнення тромбоемболічних порушень (див. нижче);
- фактори ризику виникнення естрогензалежних| пухлин, наприклад перший ступінь спадкової|спадкоємної| схильності до раку молочної залози;
- артеріальна гіпертензія;

- захворювання печінки (наприклад аденома печінки);
- цукровий діабет із/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.

Причини для негайного припинення терапії

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

- поява жовтяниці/жовтухи/ або погіршення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску/тиснення/;
- поява вперше/уперше/ мігреноподібного головного болю;
- вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома

У жінок з/із/ інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії ендометрія і карциноми підвищується при призначенні тільки/лише/ естрогенів протягом тривалого періоду часу. Помічено/помітити/ зростання ризику раку ендометрія у 2–12 разів у жінок, які приймають тільки/лише/ естроген, порівняно з тими, хто/КТО/ не приймає його, залежно від тривалості лікування і дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після/потім/ припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом як мінімум 10 років.

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

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

Рак молочної залози

Загальні дані показують підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову або | тільки/лише/ естрогенову ЗГТ, що залежить від тривалості ЗГТ.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Як рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження «Ініціативи заради здоров'я жінок» (Women's Health Initiative Study (WHI)), так і метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень узгоджено показали підвищений ризик виникнення раку молочної залози у жінок,

які застосовують комбіновану естроген-прогестагенову терапію як ЗГТ, що стає очевидним приблизно після|потім| 3 (1–4) років (див. розділ «Побічні реакції»).

Терапія тільки|лише| естрогеном

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

Результати масштабного метааналізу показали, що після припинення лікування підвищений ризик з часом знизиться, а час, необхідний для повернення до початкового рівня, залежить від тривалості попереднього застосування ЗГТ. У разі, коли ЗГТ застосовувалась понад 5 років, ризик може зберігатися протягом 10 років або довше. ЗГТ, особливо комбінована естроген-прогестагенова терапія, підвищує щільність мамографічних зображень, що може негативно вплинути на радіологічне виявлення раку молочної залози.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає значно рідше, ніж рак молочної залози. Епідеміологічні дані, отримані в результаті широкого метааналізу, засвідчили дещо підвищений ризик у жінок, які застосовують монотерапію естрогеном або комбінацію естрогену з прогестагеном як замісну гормональну терапію; цей ризик проявляється протягом 5 років застосування та зменшується з часом після припинення терапії. Деякі інші дослідження, зокрема дослідження WHI|, свідчать|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|посудин|. Виникнення такого явища ймовірніше у перший рік проведення ЗГТ, ніж пізніше (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Загальновизнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) і рак. Єдиної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ немає.

Як і для всіх післяопераційних пацієнтів, необхідно вжити профілактичних заходів для запобігання ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо тривала іммобілізація необхідна після|потім| планової операції, рекомендується тимчасове припинення ЗГТ за 4–6 тижнів до втручання. Лікування не слід поновлювати, поки|доки| жінка не відновить свою рухливість повністю|цілком|.

Жінкам без особистого анамнезу ВТЕ, але|та| за наявності в анамнезі у родичів першого ступеня родинного зв'язку тромбозу у молодому віці, можна запропонувати скринінг після|потім| ретельного обговорення його обмеженості (при скринінгу виявляють тільки|лише| частину|частку| тромбофілічних розладів).

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

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

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не отримано доказів захисту від інфаркту міокарда у жінок з|із| або без ІХС, які приймали комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ або ЗГТ тільки|лише| естрогеном.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

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

Терапія тільки|лише| естрогеном

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

Ішемічний інсульт

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

Інші стани|достатки|

Естрогени можуть спричиняти затримку рідини, і тому необхідно уважно стежити за станом пацієнтів, які мають порушення функції серця або нирок.

Жінки з|із| існуючою|наявний| раніше гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним спостереженням під час проведення замісної терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, оскільки|тому що| у таких жінок при лікуванні естрогенами спостерігалися рідкісні випадки значного збільшення рівня тригліцеридів у плазмі крові, що призводило до панкреатиту.

Екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Естрогени збільшують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), призводячи до збільшення концентрації циркулюючих загальних гормонів щитовидної залози, яку визначають за рівнем зв'язаного з білком йоду, тироксину (при аналізі з використанням колонок або радіоімунному аналізі) або трийодтироніну (за допомогою радіоімунного аналізу). Захоплення трийодтироніну зменшене, що вказує|вказує| на підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільного тироксину і трийодтироніну |не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці крові – кортикостероїдзв'язуючого глобуліну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, – можуть підвищуватися, що призводить до збільшення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати|зростати| концентрації інших білків плазми

(ангіотензиногену/ реніну субстрату, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

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

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

Комбінована естроген/прогестагенова терапія не належить до способів контрацепції.

Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Підвищення рівня АЛТ

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, яких лікували від інфекції вірусу гепатиту С (ВГС) комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром або без нього, перевищення верхньої межі норми рівня АЛТ більше ніж у 5 разів значно частіше спостерігалось у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також і серед пацієнтів, які отримували глекапревір/пібрентасвір, підвищення рівня АЛТ спостерігалось у жінок, які застосовували етинілестрадіоловмісні лікарські засоби, такі як КГК. У жінок, які приймали лікарські засоби, що містять інші естрогени, ніж етинілестрадіол, такі як естрадіол, ступінь підвищення рівня АЛТ був подібний до такого у жінок, які не отримували жодних естрогенів; однак, з огляду на обмежену кількість жінок, які приймали інші естрогени, необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цього препарату з комбінованою терапією омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром з дасабувіром або без нього, а також із терапією глекапревіром/пібрентасвіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Достатніх даних щодо застосування естрадіолу/дидрогестерону вагітним немає.

Годування груддю

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Для прийому внутрішньо.

Тривале застосування комбінації: естроген і прогестаген приймають щодня без перерви. Слід приймати по одній таблетці на добу впродовж|упродовж| 28-денного циклу.

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ слід приймати постійно, без перерви у прийомі таблеток з різних упаковок|перерити|.

Для початку|для початку| і продовження лікування постменопаузальних симптомів слід застосовувати мінімальну ефективну дозу впродовж|упродовж| мінімального періоду часу (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривалу комбіновану терапію можна починати з|із| препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ або ФЕМОСТОН® КОНТІ залежно від часу, що минув від початку менопаузи, та тяжкості|тягаря| симптомів.

Залежно від клінічної відповіді, згодом дозування можна коригувати відповідно до індивідуальних потреб.

Пацієнтки, які переходять із тривалого послідовного або циклічного прийому інших препаратів, повинні завершити 28-денний цикл лікування, після чого вони можуть перейти на прийом препарату ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ. Пацієнтки, які переходять з тривалого прийому комбінованих препаратів, можуть починати лікування препаратом ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ у будь-який час.

Якщо прийом таблетки |таблетки|пропущений, її слід прийняти якомога швидше. Якщо пройшло|минало| більше 12 годин, лікування слід продовжити з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену дозу. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або появи кров'янистих виділень може бути підвищена.

ФЕМОСТОН® КОНТІ МІНІ можна приймати незалежно від прийому їжі.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Передозування.

Як естрадіол, так і дидрогестерон є|з'являються| речовинами з низькою токсичністю. При передозуванні можуть виникати такі симптоми, як нудота, блювання, чутливість молочних залоз, запаморочення, біль у животі, сонливість/втомлюваність та кровотеча відміни. Малоімовірно, що при передозуванні буде потрібне будь-яке специфічне симптоматичне лікування. Це також стосується випадків передозування у дітей.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які знаходились на терапії естрадіолом/дидрогестероном під час проведення клінічних досліджень, були головний біль, біль у животі, біль/чутливість молочних залоз та біль у спині.

Під час клінічних досліджень (n=5108) спостерігалися побічні реакції, які згруповані у таблиці 3 за відповідною частотою.

Таблиця 3

Класи систем органів згідно з MedDRA	Дуже часто ≥1/10	Часто від ≥1/100 до <1/10	Нечасто від ≥1/1000 до <1/100	Рідко рідкі від ≥1/10000 до <1/1000
Інфекції та паразитарні захворювання		Вагінальний кандидоз		
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені			Збільшення розміру лейоміоми	
З боку імунної системи			Гіперчутливість	
З боку психіки		Депресія, нервозність	Вплив на лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль	Мігрень, запаморочення		

З боку серця				Інфаркт міокарда
Судинні розлади			Венозна тромбоемболія*	
З боку травного тракту	Біль у животі	Нудота, блювання, метеоризм		
З боку печінки та жовчовивідних шляхів колій			Порушення функції печінки, в деяких випадках з жовтяницею, астеною або нездужанням і болем у животі, порушення функції жовчного міхура	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, кропив'янка, свербіж)		Ангіоневро-тичний набряк, судинна пурпура
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Біль у спині			
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль/чутли-вість молочних залоз	Порушення менструального циклу (включаючи постмено-паузальні кров'яністі виділення, метрорагію, менорагію, оліго-/аменорею, нерегулярні менструації, дисменорею), тазовий біль, цервікальні виділення	Збільшення молочних залоз, передменст-руальний синдром	
Загальні розлади і реакції в місці введення препарату		Астенічні стани (астенія, втома, нездужання), периферичний набряк		
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	

* Додаткову інформацію див. нижче.

Ризик раку молочної залози

§ Повідомляється про підвищений до 2 разів ризик діагностування раку молочної залози у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом періоду більше 5 років.

§ Підвищений ризик у пацієток, які отримують монотерапію естрогеном, є нижчим, ніж у тих, хто|КТО| приймає комбіновану естроген-прогестагенову терапію.

§ Рівень ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

§ Нижче представлено оцінку абсолютного ризику за результатами найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження Women's Health Initiative (WHI) та найбільшого метааналізу проспективних епідеміологічних досліджень.

Найбільший метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень

Таблиця 4

Розрахований додатковий ризик раку молочної залози після 5 років застосування у жінок з індексом маси тіла 27 кг/м²

Вік на початку ЗГТ (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок, які ніколи не застосовували ЗГТ, за 5-річний період (50-54 роки) ¹	Відношення ризику	Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 5 років
ЗГТ із застосуванням тільки естрогенів			
50	13,3	1,2	2,7
ЗГТ із застосуванням комбінації естрогену та прогестагену			
50	13,3	1,6	8,0
<i>Примітка:</i> оскільки захворюваність на рак молочної залози відрізняється у кожній країні ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також пропорційно зміниться. ¹ Взято з базових показників захворюваності в Англії у 2015 р. у жінок з індексом маси тіла 27 кг/м ² .			

Таблиця 5

Розрахований додатковий ризик раку молочної залози після 10 років застосування у жінок з індексом маси тіла 27 кг/м²

Вік на початку ЗГТ (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок, які ніколи не застосовували ЗГТ, за 10-річний період (50-59 років) ¹	Відношення ризику	Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 10 років
ЗГТ із застосуванням тільки естрогенів			
50	26,6	1,3	7,1
ЗГТ із застосуванням комбінації естрогену та прогестагену			
50	26,6	1,8	20,8
¹ Взято з базових показників захворюваності в Англії у 2015 р. у жінок з індексом маси тіла 27 кг/м ² . Примітка: оскільки захворюваність на рак молочної залози відрізняється у кожній країні ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також пропорційно зміниться.			

Таблиця 6

Дослідження WHI у США: додатковий ризик раку молочної залози після 5 років застосування

Віковий діапазон (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років	Відношення ризику та 95 % інтервалу довіри (ІД)	Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ІД)
Замісна гормональна монотерапія естрогеном ККЕ			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ²
ККЕ МПА комбінована естроген-прогестагенова ЗГТ ‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
‡ У жінок, які не застосовували ЗГТ до початку дослідження, явного ризику протягом перших 5 років лікування не спостерігалось; після 5 років проведення ЗГТ ризик був вищим, ніж у тих, хто не приймав ЗГТ. ² WHI дослідження у жінок з відсутньою маткою, які не показали збільшення ризику розвитку раку молочної залози. ККЕ - кон'югований кінський естроген, МПА - медроксипрогестерону ацетат.			

Ризик раку ендометрія

Жінки у періоді постменопаузи зі збереженою маткою

Ризик раку ендометрія становить близько 5 випадків на кожну 1000 жінок зі|із| збереженою маткою, які не приймають ЗГТ.

Призначення ЗГТ із|із| застосуванням тільки|лише| естрогену жінкам зі збереженою маткою не рекомендується через підвищений ризик раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від тривалості застосування терапії тільки естрогеном та дози естрогену підвищення ризику раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалося від 5 до 55 додаткових випадків, діагностованих у|біля| кожній 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання прогестагену до терапії тільки|лише| естрогеном протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищенню ризику. Під час дослідження Million Women Study

(MWS)| застосування протягом п'яти років комбінованої (послідовної або постійної) ЗГТ не підвищувало ризик раку ендометрія (відношення ризику 1,0 (0,8–1,2)).

Рак яєчників

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

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

Ризик венозної тромбоемболії

ЗГТ асоціюється з|із| підвищенням у 1,3–3 рази відносного ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. Виникнення такого явища є більш імовірним впродовж|упродовж| першого року застосування ЗГТ|вживання| (див. розділ «Особливості застосування»).

У 4–7 з 1000 жінок віком від 50 років, які не приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років, можливе утворення тромбу у венах.

У 9–12 з 1000 жінок віком від 50 років, які приймають естроген-прогестагенову ЗГТ протягом п'яти років, можливе утворення тромбу у венах (тобто додаткових 5 випадків).

Ризик ішемічної хвороби серця

Ризик ішемічної хвороби серця дещо підвищений у жінок віком від 60 років, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик ішемічного інсульту

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

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але|та| оскільки базовий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з|із| віком (див. розділ «Особливості застосування»).

У 8 з 1000 жінок віком від 50 років, які не приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років, можливе виникнення ішемічного інсульту. У 11 з 1000 жінок віком від 50 років, які приймають ЗГТ в середньому протягом п'яти років, можливе виникнення ішемічного інсульту (тобто додаткових 3 випадки).

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з лікуванням естрогеном/прогестагеном (включаючи естрадіол/дидрогестерон):

§ *новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології*: естрогензалежні новоутворення, як доброякісні, так і злоякісні, наприклад рак ендометрія, рак яєчників. Збільшення розміру прогестагензалежних новоутворень (наприклад менінгіоми);

§ *з боку крові та лімфатичної системи*: гемолітична анемія;

§ *з боку імунної системи*: системний червоний вовчак;

§ *з боку обміну речовин та харчування*: гіпертригліцеридемія;

§ *з боку нервової системи*: можлива деменція, хорея, загострення епілепсії;

§ *з боку органів зору*: збільшення кривизни рогівки, непереносимість контактних лінз;

§ *з боку репродуктивної системи і молочних залоз*: фіброзно-кістозні зміни в молочних залозах, ерозія шийки матки;

§ *судинні розлади*: артеріальна тромбоемболія;

§ *з боку травної системи*: панкреатит (у жінок з уже існуючою гіпертригліцеридемією);

§ *з боку шкіри та підшкірної клітковини*: мультиформна еритема, вузлова еритема, хлоазма або мелазма, які можуть залишатися після відміни препарата;

§ *з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*: судоми нижніх кінцівок;

§ *відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження*: підвищений загальний рівень гормонів щитовидної залози;

§ *вроджені, спадкові та генетичні розлади*: погіршення перебігу порфірії;

§ *з боку нирок та сечовивідних шляхів*: нетримання сечі.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці|місце-милі|. Не потребує особливих умов зберігання.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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