**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# ФЕМОСТОН®

# (FEMOSTON®)

***Склад:***

**таблетка естрадіолу**

*діюча речовина:* естрадіол;

1 таблетка містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 мг або 2 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; гіпромелоза (HPMC 2910), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкове покриття: змішане плівкове покриття White I (гіпромелоза (HPMC 2910), поліетиленгліколь 400, титану діоксид (Е 171)) – для таблеток, які містять 1 мг естрадіолу;

змішане плівкове покриття Pink I (гіпромелоза (HPMC 2910), поліетиленгліколь 400, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171)) – для таблеток, які містять 2 мг естрадіолу;

**таблетка естрадіолу та дидрогестерону**

*діючі речовини:* естрадіол; дидрогестерон;

1 таблетка містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 мг або 2 мг; дидрогестерону, мікронізованого 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; гіпромелоза (HPMC 2910), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкове покриття: змішане плівкове покриття Grey I (поліетиленгліколь 3350, тальк (Е 553b), спирт полівініловий, заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171)) – для таблеток, які містять 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону;

змішане плівкове покриття Yellow II (гіпромелоза (HPMC 2910), поліетиленгліколь 400, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171)) – для таблеток, які містять 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетка, яка містить 1 мг естрадіолу: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, біла таблетка з маркуванням «379» з одного боку; діаметр 7 мм і вага таблетки приблизно 144 мг;

таблетка, яка містить 2 мг естрадіолу: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, цегляно-червона таблетка з маркуванням «379» з одного боку; діаметр 7 мм і вага таблетки приблизно 144 мг;

таблетка, яка містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, сіра таблетка з маркуванням «379» з одного боку; діаметр 7 мм і вага таблетки приблизно 144 мг;

таблетка, яка містить 2 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, жовта таблетка з маркуванням «379» з одного боку; діаметр 7 мм і вага таблетки приблизно 144 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування захворювань сечостатевої системи та статеві гормони. Комбіновані препарати, які містять прогестагени і естрогени для послідовного застосування. Код АТХ G03F B08.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

**Естрадіол**

Активний компонент 17ß-естрадіол хімічно та біологічно подібний до природного жіночого статевого гормону естрадіолу. Він заміщує втрату продукції власного естрогену у жінок в період менопаузи та полегшує симптоми менопаузи.

Естрогени запобігають втраті маси кісткової тканини після менопаузи або овариектомії.

**Дидрогестерон**

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

У зв'язку з тим, що естрогени стимулюють ріст ендометрія, якщо не застосовується прогестаген, вони підвищують ризик гіперплазії ендометрія і карциноми. Додавання до терапії прогестагену 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 спостерігалося під час перших декількох тижнів лікування.

Регулярні кровотечі відміни тривалістю в середньому 5 днів при застосуванні препарату

Фемостон®, естрадіолу 2 мг естрадіолу/дидрогестерону 2 мг/10 мг, спостерігалися у 89 % жінок. Кровотеча відміни зазвичай починалася на 28 день циклу. Проривні маткові кровотечі або кров'янисті виділення реєструвалися у 22 % жінок у перші 3 місяці лікування та у 19 % жінок – протягом 10–12-го місяців лікування. Аменорея (відсутність кровотечі або кров'янистих виділень) спостерігалась у 12 % циклів під час першого року лікування.

Регулярні кровотечі відміни тривалістю в середньому 5 днів при застосуванні препарату Фемостон®, естрадіолу 1 мг естрадіолу/дидрогестерону 1 мг/10 мг, спостерігалися у 76 % жінок. Кровотеча відміни зазвичай починалася в останній день прогестагенової фази (в середньому на 28 день циклу). Проривні маткові кровотечі або кров'янисті виділення реєструвалися приблизно у 23 % жінок у перші 3 місяці лікування та у 15 % жінок – протягом 10–12-го місяців лікування. Аменорея (відсутність кровотечі або кров'янистих виділень) спостерігалась у 21 % циклів під час першого року лікування.

Профілактика остеопорозу

Дефіцит естрогенів після настання менопаузи пов'язаний з підвищенням резорбції кісткової тканини і зменшенням кісткової маси. Вплив естрогенів на щільність кісткової тканини є дозозалежним. Захисний ефект діє тільки під час їх застосування. Після припинення замісної гормональної терапії (ЗГТ) швидкість зменшення кісткової маси є такою ж, як у жінок, які не одержували зазначену терапію.

Дані дослідження WHI (Women Health Initiative) і метааналіз інших досліджень свідчать про те, що застосування ЗГТ переважно у здорових жінок у вигляді монотерапії естрогеном або в комбінації із прогестагеном знижує ризик переломів стегна, хребців та інших видів переломів, що виникають внаслідок остеопорозу. ЗГТ також може запобігати переломам у жінок з низькою щільністю кісткової тканини та/або діагностованим остеопорозом, але дані про це обмежені.

Після двох років лікування препаратом Фемостон®, естрадіолу 2 мг естрадіолу/дидрогестерону 2 мг/10 мг, щільність кісткової тканини (ЩКТ) у поперековому відділі хребта збільшилася на 6,7 ± 3,9 % (середнє значення ± стандартне відхилення). Щільність кісткової тканини у поперековому відділі хребта зросла або залишилася незміненою у 94,5 % жінок.

У жінок, які приймали препарат Фемостон®, естрадіолу 1 мг естрадіолу/дидрогестерону 1 мг/10 мг, щільність кісткової тканини у поперековому відділі хребта збільшилася на 5,2 3,8 % (середнє значення ± стандартне відхилення). Щільність кісткової тканини у поперековому відділі хребта зросла або залишилася незміненою у 93,0 % жінок.

Фемостон® також впливав на ЩКТ стегнової кістки.

Після двох років лікування препаратом Фемостон®, естрадіолу 2 мг естрадіолу/дидрогестерону 2 мг/10 мг, ЩКТ збільшилася на 2,6 ± 5,0 % (середнє значення ± стандартне відхилення) у шийці стегнової кістки, на 3,5 ± 5,0 % (середнє значення ± стандартне відхилення) у зоні вертлюга і на 4,1 ± 7,4 % (середнє значення ± стандартне відхилення) у зоні трикутника Варда. ЩКТ у трьох зонах стегнової кістки зросла або залишилася незміненою після лікування препаратом Фемостон®, естрадіолу 2 мг естрадіолу/дидрогестерону 2 мг/10 мг, у 71–88 % жінок.

Після двох років терапії препаратом препарат Фемостон®, естрадіолу 1 мг естрадіолу/дидрогестерону 1 мг/10 мг, ЩКТ у шийці стегнової кістки збільшилася на 2,7 ± 4,2 % (середнє значення ± стандартне відхилення), на 3,5 ± 5,0 % (середнє значення ± стандартне

відхилення) – у зоні вертлюга і на 2,7 ± 6,7 % (середнє значення ± стандартне відхилення) – у трикутнику Варда. ЩКТ у трьох зонах стегнової кістки зросла або залишилася незміненою після лікування препаратом Фемостон®, естрадіолу 1 мг естрадіолу/дидрогестерону 1 мг/10 мг, у 67–78 % жінок.

*Фармакокінетика.*

**Естрадіол**

Всмоктування

Всмоктування естрадіолу залежить від розміру частинок|часток|: мікронізований естрадіол швидко всмоктується зі|із| шлунково-кишкового тракту.

У |слідуючій| таблиці 1 представлені середні постійні фармакокінетичні показники естрадіолу (Е2), естрону (Е1) та естрону сульфату (Е1S) для кожної дози мікронізованого естрадіолу.

Дані представлені як середні (SD).

Таблиця 1

*Естрадіол 1 мг*

| Параметри | Е2 | Е1 | Параметри | Е1S |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$(пг/мл) | 71 (36) | 310 (99) | $C_{max}$ (нг/мл) | 9,3 (3,9) |
| $C_{min}$ (пг/мл) | 18,6 (9,4) | 114 (50) | $C_{min}$ (нг/мл) | 2,099 (1,340) |
| $C_{av}$ (пг/мл) | 30,1 (11,0) | 194 (72) | $C_{av}$ (нг/мл) | 4,695 (2,350) |
| $AUC_{0-24}$ (пг*год/мл) | 725 (270) | 4767 (1857) | $AUC_{0-24}$ (нг*год/мл) | 112,7 (55,1) |

*Естрадіол 2 мг*

| Параметри | Е2 | Е1 | Параметри | Е1S |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (пг/мл) | 103,7 (48,2) | 622,2 (263,6) | $C_{max}$ (нг/мл) | 25,9 (16,4) |
| $C_{min}$ (пг/мл) | 48(30) | 270 (138) | $C_{min}$ (нг/мл) | 5,7 (5,9) |
| $C_{av}$ (пг/мл) | 68 (31) | 429 (191) | $C_{av}$ (нг/мл) | 13,1 (9,4) |
| $AUC_{0-24}$ (пг*год/мл) | 1619 (733) | 10209 (4561) | $AUC_{0-24}$ (нг*год/мл) | 307,3 (224,1) |

Розподіл

Естрогени визначаються в незв’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).

Біотрансформація

Після перорального застосування естрадіол активно метаболізується. Основними некон’югованими та кон’югованими метаболітами є естрон та естрону сульфат. Ці метаболіти

можуть сприяти естрогенній активності безпосередньо або після перетворення на естрадіол. Естрону сульфат може проходити через ентерогепатичну циркуляцію.

Виведення

У сечі основними сполуками є глюкуроніди естрону та естрадіолу. Період напіввиведення становить від 10 до 16 годин. Естрогени секретуються в грудне молоко.

Залежність від дози та часу

При щоденному пероральному прийомі препарату Фемостон® концентрація естрадіолу досягає рівноважного стану приблизно через п’ять днів. У більшості випадків концентрація рівноважного стану досягається у проміжку від 8 до 11 дня прийому.

**Дидрогестерон**

Всмоктування

Після перорального застосування дидрогестерон швидко всмоктується з $T_{max}$ 0,5–1,5 год.

У |слідуючітаблиці 2 представлені середні постійні фармакокінетичні показники дидрогестерону (Д) та дигідродидрогестерону (ДГД).

Дані представлені як середні (SD).

Таблиця 2

*Дидрогестерон 10 мг*

| *Параметри* | *Д* | *ДГД* |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (нг/мл) | 2,54 (1,80) | 62,50 (33,10) |
| $C_{min}$ (нг/мл) | 0,13 (0,07) | 3,70 (1,67) |
| $C_{av}$ (нг/мл) | 0,42 (0,25) | 13,04 (4,77) |
| $AUC_{\tau}$ (нг*год/мл) | 10,17 (5,96) | 312,90 (114,54) |

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 %.

Біотрансформація

Після перорального введення дидрогестерон швидко метаболізується з утворенням ДГД. Рівні основного активного метаболіту 20α-дигідродидрогестерону (ДГД) досягають піка через той самий проміжок часу, що і дидрогестерон. Рівні ДГД у плазмі крові істотно вищі у порівнянні з

вихідною сполукою. Відношення AUC та $C_{max}$ ДГД до дидрогестерону становлять близько 25 та 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 та відсутність 17α-гідроксилювання. Цим пояснюється відсутність естрогенного та андрогенного ефектів дидрогестерону.

Виведення

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

Залежність від дози та часу

Фармакокінетика при одноразовому та багаторазовому застосуванні має лінійний характер у діапазоні пероральних доз від 2,5 до 20 мг. Порівняння кінетики одноразової та багаторазової доз показує, що фармакокінетика дидрогестерону та ДГД не змінюється у разі повторного застосування. Умови рівноважного стану зазвичай досягаються після 3 днів лікування.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у менопаузний період не раніше ніж через 6 місяців з моменту останньої менструації.

Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузний період при високому ризику переломів. Фемостон® слід застосовувати пацієнтам лише у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

***Протипоказання.***

- Діагностований у минулому, наявний або підозрюваний рак молочної залози;
- встановлені або підозрювані естрогенчутливі пухлини (наприклад рак ендометрія);
- встановлені або підозрювані прогестагенчутливі пухлини;
- менінгіома або менінгіома в анамнезі;
- вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу;
- нелікована гіперплазія ендометрія;
- венозна тромбоемболія, наявна зараз або в анамнезі (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій);

- 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;

- відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- порфірія.

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

Дослідження лікарських взаємодій не проводилися.

Ефективність естрогенів та прогестагенів може порушуватися

– Метаболізм естрогенів (та прогестагенів) може посилюватися при одночасному застосуванні речовин, які здатні індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. Це, зокрема, стосується ферментів Р450 2В6, 3А4, 3А5, 3А7. До таких речовин належать протисудомні засоби (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн) та антибактеріальні/противірусні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

– Незважаючи на те, що ритонавір і нелфінавір відомі як потужні інгібітори CYP450 3А4, А5, А7, вони, насправді, мають індукуючий ефект при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами.

– Рослинні препарати, компонентом яких є звіробій перфорований (*Hypericum perforatum*), можуть також посилювати метаболізм естрогенів (та прогестагенів) при проходженні через CYP450 3А4.

– Клінічно підвищений метаболізм естрогенів та прогестагенів може проявлятися зниженням ефективності і змінами профілю кровотеч.

Вплив ЗГТ з естрогенами на інші лікарські засоби

Було показано, що гормональні контрацептиви, що містять естрогени, при одночасному застосуванні з ламотриджином значною мірою знижували його плазмові концентрації внаслідок стримуляції глюкуронідації ламотриджина. Це може зменшувати контроль над нападом. Хоча потенційна взаємодія між замісною гормональною терапією та ламотриджином не вивчалась, очікувано, що існує подібна взаємодія, яка може призводити до зменшення контролю над нападом у жінок, які одночасно приймають обидва препарати.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень лікування вірусу гепатиту С (ВГС) комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з або без рибавірину, перевищення верхньої межі норми рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 5 разів значно частіше спостерігалося

у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також при лікуванні глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром, підвищення рівня АЛТ спостерігалося 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 і омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з або без рибавірину, 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 наступною комбінованою терапією: омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром і дасабувіром з або без рибавірину, глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром (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 дефіциту естрогенів у жінок в період менопаузи лікування за допомогою ЗГТ слід розпочинати, тільки якщо ці симптоми значною мірою несприятливо впливають на якість життя. Регулярно необхідно проводити ретельну оцінку користі та ризиків ЗГТ, як мінімум щорічно, 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/подальше спостереження

Перед початком ЗГТ або у разі необхідності поновлення ЗГТ після перерви необхідно з’ясувати повний медичний анамнез (включаючи сімейний анамнез). Фізикальне обстеження (включаючи гінекологічне обстеження і обстеження молочних залоз) необхідно робити, враховуючи дані анамнезу, протипоказання та застереження до 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 або медичній сестрі (див. розділ нижче «Рак молочної залози»).

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

При наявності будь-якого із зазначених нижче захворювань у даний момент, у минулому та/або їх погіршенні під час 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 Фемостон®. 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 (аденома печінки);

§ цукровий діабет із судинними симптомами або без них;

§ жовчнокам’яна хвороба;

§ мігрень або (сильний) головний біль;

§ системний червоний вовчак;

§ гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);

§ епілепсія;

§ бронхіальна астма;

§ отосклероз.

Менінгіома

Повідомлялося про виникнення менінгіом (поодиноких та множинних) при застосуванні препарату Фемостон®. Пацієнти повинні перебувати під наглядом для виявлення ознак та симптомів менінгіом відповідно до клінічної практики. Якщо у пацієнта діагностовано менінгіому, будь-яке лікування препаратом Фемостон® необхідно припинити (див. розділ «Протипоказання»). Після припинення лікування спостерігалося зменшення пухлини.

Причини для негайного припинення терапії

Замісну гормональну терапію необхідно припинити негайно у разі виявлення протипоказання, а також у таких ситуаціях:

§ поява жовтяниці або порушення функції печінки;

§ значне підвищення артеріального тиску;

§ поява вперше мігренеподібного головного болю;

§ вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома

У жінок з невидаленою маткою ризик виникнення гіперплазії ендометрія та карциноми підвищується при тривалій ЗГТ тільки естрогенами. Помічене зростання ризику раку ендометрія серед жінок, які приймають тільки препарати естрогену, коливається від 2 до 12 разів порівняно з тими, хто не приймає їх, залежно від тривалості лікування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення лікування ризик може залишатись підвищеним принаймні протягом 10 років.

Циклічна комбінація препарату естрогену з прогестагеном протягом принаймні 12 днів на місяць/на 28-денний цикл або безперервна комбінована естроген-прогестагенова терапія у жінок зі збереженою маткою запобігає надмірному ризику, асоційованому із застосуванням тільки препаратів естрогену.

Протягом перших місяців лікування можуть виникати проривні маткові кровотечі або кров'янисті виділення. Якщо вони виникають через деякий час після початку лікування або тривають після припинення терапії, необхідно з'ясувати їх причину, у тому числі шляхом проведення біопсії ендометрія, для виключення злоякісних новоутворень.

Рак молочної залози

Усі наявні дані показують підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ або тільки естрогенову ЗГТ. Цей ризик залежить від тривалості застосування.

*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 ЗГТ. Підвищений ризик стає очевидним приблизно після 3 (1-4) років (див. розділ «Побічні реакції»).

*Монотерапія естрогеном*

Дослідження WHI не виявило підвищення ризику виникнення раку молочної залози у жінок після гістеректомії, які приймають ЗГТ тільки препаратами естрогену. В експериментальних дослідженнях переважно повідомлялося про незначне підвищення ризику діагностування-раку молочної залози, який є суттєво нижчим, ніж у пацієнток, які приймають комбінації естрогенів та прогестагенів (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 випадках, коли ЗГТ застосовувалась протягом більше 5 років, ризик може зберігатися протягом 10 років або довше.Замісна гормональна терапія, 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтки з відомими тромбофілічними ускладненнями мають підвищений ризик ВТЕ, а ЗГТ може додатково збільшувати цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана для цієї групи пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).

Загальновизнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є: застосування естрогенів, старший вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м$^2$), вагітність/ післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) і рак. Єдиної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ не існує.

Як і для всіх післяопераційних пацієнтів, необхідно вжити запобіжних заходів для попередження ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо після планової операції очікується тривала іммобілізація, рекомендується тимчасове припинення ЗГТ за 4-6 тижнів до 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 (за допомогою скринінгу виявляють тільки частину тромбофілічних розладів).

Якщо ідентифіковано вроджений тромбофілічний розлад, який супроводжується тромбозом у членів сім'ї в анамнезі, або якщо розлад є тяжким (наприклад, недостатність антитромбіну, протеїну S чи 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 потрібно негайно відмінити. Пацієнток слід попередити про необхідність негайно звернутися до лікаря при появі потенційних симптомів тромбоемболії (наприклад болісної набряклості ноги, раптового болю у грудній клітці, задишки).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Немає отриманих у ході рандомізованих контрольованих досліджень доказів захисту від інфаркту міокарда 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 фоні 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 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 із 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші стани

§ Естрогени можуть спричиняти затримку рідини, і тому необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів з порушенням функції серця або нирок.

§ Жінки з наявною раніше гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним наглядом під час проведення замісної терапії естрогенами або гормональної замісної терапії, оскільки в рідких випадках у жінок з цією патологією рівень тригліцеридів у плазмі крові значно збільшувався під час лікування естрогенами, 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 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, 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 та/або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати концентрації інших білків плазми (ангіотензин-ренін субстрату, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

§ ЗГТ не поліпшує когнітивних функцій. 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 рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, повна недостатність лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.
- Фемостон® не належить до засобів контрацепції.

Підвищення рівня АЛТ

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, яких лікували від інфекції вірусу гепатиту С (ВГС) комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з і без рибавірину, перевищення верхньої межі норми рівня АЛТ більше ніж у 5 разів значно частіше спостерігалося 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 або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, підвищення рівня АЛТ спостерігалося 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 і омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з або без рибавірину, 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 наступною комбінованою терапією: омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром і дасабувіром з або без рибавірину, глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

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

Достатніх даних щодо застосування естрадіолу/дидрогестерону жінкам у період вагітності немає.

У науковій літературі повідомлялось, що застосування деяких прогестагенів було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку гіпоспадії. Однак через змішані фактори під час вагітності, не можна остаточно визначитися щодо сприяння прогестагенів розвитку гіпоспадії.

На сьогодні результати більшості епідеміологічних досліджень відносно випадкового впливу на плід комбінації естрогенів та прогестагенів вказують на відсутність тератогенного або токсичного ризику для плода.

Годування груддю

Фемостон® не показаний для застосування у період годування груддю.

Вплив на здатність завагітніти.

Фемостон® не показаний для застосування жінкам дітородного віку.

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

Фемостон® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем або

працювати з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Фемостон® застосовують перорально щодня відповідно до безперервного послідовного режиму так, як описано нижче.

Лікування починається з прийому однієї таблетки, що містить 1 мг або 2 мг естрадіолу, 1 раз на добу, щодня протягом перших 14-ти днів 28-денного циклу.

Після цього протягом наступних 14 днів приймають по 1 таблетці, що містить 1 мг або 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, 1 раз на добу, як зазначено на 28-денній календарній упаковці.

Після закінчення 28-денного циклу, на 29 день, слід одразу ж розпочинати новий 28-денний цикл.

Цикли лікування слідують один за одним та є безперервними.

Для лікування дефіциту естрогенів у жінок в постменопаузний період як початкову та підтримуючу дози слід приймати найнижчу ефективну дозу, а тривалість періоду лікування повинна бути якомога найкоротшою (також див. розділ «Особливості застосування»).

Загалом послідовне комбіноване лікування слід починати з препарату Фемостон®, естрадіолу 1 мг естрадіолу/дидрогестерону 1 мг/10 мг,.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від клінічної відповіді.

У жінок, які не застосовують замісну гормональну терапію, або у жінок, які переходять з безперервної комбінованої замісної гормональної терапії, лікування можна розпочати у будь-який зручний день. У жінок, які переходять з циклічної або безперервної послідовної замісної гормональної терапії, лікування слід починати одразу з наступного дня після завершення попереднього циклу.

Якщо прийом таблетки пропущено, рекомендується продовжувати з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену таблетку. У разі пропуску прийому таблетки може підвищуватись ймовірність проривної кровотечі або кров’янистих виділень.

Фемостон® можна приймати незалежно від прийому їжі.

*Діти.*

Відсутня доцільність застосування лікарського засобу Фемостон® для цієї категорії пацієнтів.

***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. Малоймовірно, що при передозуванні буде потрібне будь-яке специфічне або симптоматичне лікування.

Описана вище інформація  також стосується передозування у дітей.

***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, яким застосовували терапію естрадіолом/дидрогестероном під час проведення клінічних досліджень, були головний біль, біль у животі, біль/чутливість молочних залоз та біль у попереку.

Під час клінічних досліджень (n = 5108) спостерігалися побічні реакції, подані в таблиці 3, з вказаною нижче частотою:

Таблиця 3

| Класи систем органів згідно з MedDRA | Дуже часто (≥ 1/10) | Часто (≥ 1/100, <1/10) | Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100) | Рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| Інфекції та паразитарні захворювання | | Вагінальний кандидоз | Циститподібний синдром | |
| Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені | | | Збільшення розміру міоми | |
| З боку системи крові та лімфатичної системи | | | | Гемолітична анемія* |
| З боку імунної системи | | | Гіперчутливість | |
| З боку психіки | | Депресія, нервозність | Вплив на лібідо | |
| З  боку центральної нервової системи | Головний біль | Мігрень, запаморочення | | Менінгіома* |
| З боку органів зору | | | | Збільшення кривизни рогівки*. Непереносимість контактних лінз* |
| З боку серця | | | | Інфаркт міокарда |
| Судинні розлади | | | Венозна тромбоемболія**, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних судин, варикоз | Інсульт* |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Біль у животі | Нудота, блювання, метеоризм | Диспепсія | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| З боку гепатобіліарної системи | | | Порушення функції печінки (в деяких випадках із жовтяницею, астенією або нездужанням і болем у животі), захворювання жовчного міхура | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | | Алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, кропив’янка, свербіж) | | Ангіоневротич-ний набряк, вузлова еритема*, судинна пурпура; хлоазма або мелазма, які можуть зберігатися при відміні лікування* |
| З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини | Біль у спині | | | Судоми нижніх кінцівок* |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз | Біль/чутли-вість молочних залоз | Порушення менструального циклу (включаючи постменопаузні кров’янисті виділення, метрорагію, менорагію, оліго-/аменорею, нерегулярні менструації, дисменорею) біль у ділянці таза, цервікальні виділення | Збільшення молочних залоз, передменст-руальний синдром (ПМС) | |
| Загальні розлади та реакції в місці введення | | Астенічні стани (астенія, втома, погане самопочуття), периферичний набряк | | |
| Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження | | Збільшення маси тіла | Зменшення маси тіла | |

*Побічні реакції, про які повідомлялось із спонтанних повідомлень, які не спостерігались під час клінічних досліджень додано в частоту «рідко».

** Докладніше див. нижче.

Ризик раку молочної залози

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

Підвищений ризик у жінок, які приймають монотерапію естрогеном, є нижчим, ніж у тих жінок, які приймають 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.

Таблиця 4

Найбільший метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень

Розрахований додатковий ризик раку молочної залози після 5 років застосування у жінок з індексом маси тіла 27 (кг/м$^2$)

| 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 |
| *Примітка.* Оскільки захворюваність на рак молочної залози відрізняється у кожній країні ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також пропорційно зміниться.<br>[1] Взяті від базових показників захворюваності в Англії у 2015 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/м$^2$)

| 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] Взяті від базових показників захворюваності в Англії у 2015 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 % довірчого інтервалу (ДІ) | Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ) |
|---|---|---|---|
| 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) |

‡ При обмеженому аналізі за участю жінок, які не застосовували ЗГТ до початку дослідження, явного ризику протягом перших 5 років лікування не спостерігалось; після 5 років ризик був вищим, ніж у тих, хто не застосовував ЗГТ.
[2] WHI-дослідження за участю 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 збереженою маткою, які не приймають ЗГТ.

Жінкам зі збереженою маткою не рекомендується ЗГТ із застосуванням тільки естрогену, оскільки це підвищує ризик раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від тривалості монотерапії естрогеном та дози естрогену підвищення ризику раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалось від 5 до 55 додаткових випадків, діагностованих у кожної 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання прогестагену до монотерапії естрогеном протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищенню ризику. У ході дослідження Million Women Study застосування протягом п'яти років комбінованої (послідовної чи постійної) ЗГТ не підвищувало ризику раку ендометрія (відношення ризику 1,0 (0,8–1,2)).

Рак яєчників

Застосування ЗГТ |із| тільки|лише| естрогеном або комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ асоціювалось з дещо підвищеним ризиком 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 %; довірчий інтервал (ДІ) 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 пов'язана з 1,3–3-разовим підвищенням відносного ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневої артерії. Виникнення такого явища є більш імовірним у перший рік застосування ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено результати досліджень WHI.

Таблиця 7

Дослідження WHI: додатковий ризик ВТЕ протягом 5 років застосування

| Віковий діапазон (роки) | Кількість випадків на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років | Відношення ризику та 95 % ДІ | Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які приймають ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ) |
|---|---|---|---|
| Пероральна замісна гормональна монотерапія естрогеном[3] | | | |
| 50–59 | 7 | 1,2 (0,6–2,4) | 1 (–3–10) |
| Пероральний прийом комбінації естрогену та прогестагену | | | |
| 50–59 | 4 | 2,3 (1,2–4,3) | 5 (1–13) |

[3] Дослідження за участю жінок з відсутньою маткою.

Ризик ішемічної хвороби серця

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

Ризик ішемічного інсульту

Застосування монотерапії естрогеном та комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ асоціюється з підвищенням відносного ризику ішемічного інсульту до 1,5 раза. Ризик геморагічного інсульту не зростає на фоні застосування ЗГТ.

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

Таблиця 8

Об'єднані дані досліджень WHI: додатковий ризик ішемічного інсульту[4] протягом 5-річного застосування

| Віковий діапазон (років) | Кількість випадків на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років | Відношення ризику та 95 % ДІ | Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які приймають ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ) |
|---|---|---|---|
| 50–59 | 8 | 1,3 (1,1–1,6) | 3 (1–5) |

[4] Різниці між ішемічним та геморагічним інсультом не було.

*Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з естроген/прогестагеновою терапією (включаючи естрадіол/дидрогестерон):*

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

– *розлади з боку імунної системи:* системний червоний вовчак (СЧВ);

– *розлади обміну речовин та харчування:* гіпертригліцеридемія;

– *розлади з боку центральної нервової системи:* можлива деменція, хорея, загострення епілепсії;

– *розлади з боку судин*: артеріальна тромбоемболія;

– *розлади з боку шлунково-кишкового тракту:* панкреатит (у жінок з уже існуючою гіпертригліцеридемією);

– *з боку шкіри та підшкірної клітковини:* мультиформна еритема;

– *порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів*: нетримання сечі;

– *розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* фіброзно-кістозні зміни в молочних залозах, ерозія шийки матки;

– *вроджені та спадкові генетичні розлади:* погіршення перебігу порфірії;

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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Комбі-упаковка: по 28 таблеток у блістері (14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, білого кольору по 1 мг 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, сірого кольору по 1 мг/ 10 мг у блістері). По 1, 2 або 3 блістери в коробці.

Комбі-упаковка: по 28 таблеток у блістері (14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, цегляно-червоного кольору по 2 мг 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, жовтого кольору по 2 мг/ 10 мг у блістері). По 1, 2 або 3 блістери в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник**. Абботт Біолоджікалз Б.В./ Abbott Biologicals B.V.

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

Веєрвег 12, 8121 АА Ольст, Нідерланди/ Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands.