

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

**КЛИМОДІЕН**  
**(KLIMODIEN<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діючі речовини:* estradiol valeratędienogest

1 таблетка містить 2 мг естрадіолу валерату та 2 мг дієногесту;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, повідон К25, магнію стеарат, сахароза, глюкозний сироп, кальцію карбонат, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), макрогол 35000, віск карнаубський.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-рожеві блискучі таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Комбіновані препарати, які містять гестагени та естрогени.

Код АТХ G03F A15.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Естрадіолу валерат.

Діюча речовина, синтетичний 17 $\beta$ -естрадіол, хімічно та біологічно ідентичний естрадіолу, що міститься в організмі людини. Він компенсує зменшене продукування естрогену в жінок у період менопаузи та послаблює пов'язані з цим станом симптоми.

Дієногест.

Дієногест є похідним нортестостерону, що *in vitro* проявляє у 10-30 разів меншу афінність до рецепторів прогестерону порівняно з іншими синтетичними прогестагенами. Дані досліджень на тваринах, проведених *in vivo*, свідчать про його значну прогестагенну дію. *In vivo* дієногест не проявляє вираженої андрогенної, мінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної дії.

Оскільки естрогени сприяють росту ендометрія, монотерапія естрогенами підвищує ризик виникнення гіперплазії та карциноми ендометрія. Супутній прийом гестагену значно зменшує ризик гіперплазії ендометрія, викликаний застосуванням естрогену, у жінок без гістеректомії.

Інформація за матеріалами клінічних досліджень:

- зменшення симптомів дефіциту естрогенів та інтенсивності кровотеч;
- зменшення інтенсивності менопаузальних симптомів досягається протягом кількох перших тижнів лікування;
- після 10-12 місяців лікування приблизно у 83-86 % жінок виникає аменорея. Проривні кровотечі та /або кровомазання спостерігалися у 28-33 % жінок протягом перших трьох місяців лікування та у 14-17 % жінок протягом 10-12 місяців лікування.

*Фармакокінетика.*

- Естрадіолу валерат.

Естрадіолу валерат після перорального застосування повністю абсорбується. Розпад на естрадіол та валеріанову кислоту відбувається під час абсорбції в слизовій оболонці кишечника або протягом першого проходження через печінку.

Це призводить до зростання рівня природного естрадіолу та його метаболітів естрону та естріолу.

Валеріанова кислота підлягає дуже швидкому метаболізму. Після перорального застосування тільки 3-6 % дози мають пряму біодоступність у вигляді естрадіолу.

Після прийому 2 мг естрадіолу валерату високі рівні у плазмі крові досягаються протягом 30-60 хвилин.

Максимальна концентрація в сироватці крові досягається приблизно через 2-10 годин, із співвідношенням естрон/естрадіол 4:1.

Період напіввиведення з плазми крові циркулюючого естрадіолу становить близько 90 хвилин. Його метаболіти переважно виводяться з сечею, тільки близько 10 % виводиться з калом.

Після багаторазового застосування препарату Клімодієн 1 раз на день середня рівноважна концентрація естрадіолу складає близько 61 пг/мл.  $C_{max}$  становить 105 пг/мл, мінімальна концентрація  $\square$  51 пг/мл.

• **Дієногест.**

Дієногест швидко і майже повністю всмоктується. Абсолютна біодоступність складає більше 90%. Після перорального застосування максимальна концентрація у плазмі крові досягається після 1-2 годин.

Після багаторазового застосування препарату Клімодієн 1 раз на день середня рівноважна концентрація дієногесту складає близько 26 нг/мл.  $C_{max}$  становить 66 нг/мл, мінімальна концентрація  $\square$  11 нг/мл.

Близько 90 % дієногесту зв'язується з білками. Він не зв'язується зі специфічними транспортними протеїнами, такими як глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) та глобулін, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Період напіввиведення дієногесту з плазми крові складає від 6,5 до 12 годин. Дієногест акумулюється дуже поступово після трьох циклів лікування (коефіцієнт кумуляції  $\Delta UC$  (0-24 год) = 1,3). Загальний кліренс (Cl/F) дієногесту після перорального застосування препарату Клімодієн у жінок у постменопаузі становить близько 3,2 л/год.

Близько 86 % прийнятої дози виводиться впродовж 6 днів, близько 60 % виводиться протягом перших 24 годин.

Фармакокінетика дієногесту є пропорційною дозі в межах діапазону доз 1–8 мг. Після багаторазового застосування препарату Клімодієн із кратністю прийому 1 раз на день стан рівноваги дієногесту досягається до 3-го прийому із середньою концентрацією близько

26 нг/мл. Фармакокінетика дієногесту після багаторазового застосування препарату Клімодієн може бути спрогнозована, виходячи з даних фармакокінетики після застосування одноразової дози.

Дієногест метаболізується в основному шляхом гідроксилювання та кон'югації з формуванням переважно ендокринно неактивних метаболітів. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми крові, таким чином в плазмі крові людини не визначається значимих метаболітів, окрім незміненого дієногесту.

Дані щодо фармакокінетики препарату Клімодієн у пацієнок з нирковою або печінковою недостатністю відсутні.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Естрадіол. Профіль токсичності естрадіолу добре вивчений. Немає жодних додаткових доклінічних даних, окрім інформації, викладеної в інших розділах інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Дієногест. Результати традиційних фармакологічних досліджень з безпеки, токсичності одноразової дози, токсичності багаторазових доз, генотоксичності, репродуктивної токсичності та канцерогенного потенціалу, не свідчать про наявність специфічної небезпеки для людини.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) при симптомах дефіциту естрогенів у жіночі збереженою маткою у період постменопаузи, що становить більше 1 року.

Досвід застосування препарату жінкам віком від 65 років обмежений.

**Протипоказання.**

- Наявний або перенесений рак молочної залози або підозра на нього.
- Виявлена естрогенозалежна злоякісна пухлина або підозра на неї (наприклад, рак ендометрія).
- Генітальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія
- Венозна тромбоемболія, наявна або перенесена (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії).
- Наявне або перенесене артеріальне тромбоемболічне захворювання (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Стани, що характеризуються підвищеною схильністю до утворення тромбозів (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну див. розділ «Особливості застосування»).
- Гострі захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі (доки показники функції не повернуться до нормальних значень).

- Порфірія.
- Відома підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

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

Метаболізм естрогену та дієногесту може збільшуватися при одночасному застосуванні лікарських засобів, які індукують ферменти, що розщеплюють цей лікарський засіб, а саме - ферменту цитохрому P450. До таких засобів відносяться протисудомні засоби (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) та антибіотики (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

При одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами ритонавір та нельфінавір набувають ферментостимулюючих властивостей, хоча вони відомі як сильні інгібітори ферментів.

Лікарські засоби рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогену та дієногесту.

У клінічних умовах підвищений рівень метаболізму естрогену та дієногесту може призвести до зниження ефективності цих гормонів та змін характеру маткових кровотеч.

### ***Особливості застосування.***

ЗГТ слід починати з метою лікування лише таких менопаузальних симптомів, які погіршують якість життя пацієнтки. Щонайменше 1 раз на рік обов'язково має проводитися оцінка співвідношення користі та ризику. ЗГТ проводити тільки тоді, коли потенційна користь перевищує ризику.

Немає достатніх даних щодо оцінки ризику ЗГТ у випадку передчасної менопаузи. Але через те, що абсолютний ризик виникнення побічних реакцій у молодих жінок взагалі нижчий, співвідношення користі та ризику у молодих жінок може бути кращим, ніж у жінок старших за віком.

### ***Медичне обстеження/консультація.***

Перед початком або поновленням ЗГТ слід докладно вивчити індивідуальний та родинний анамнез пацієнтки. Враховуючи дані анамнезу, протипоказання та особливості застосування, необхідно провести клінічне обстеження (в тому числі органів малого таза й молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити регулярні медичні огляди, частоту й характер яких визначають індивідуально для кожної пацієнтки. Також жінкам слід пояснити, про які зміни у стані їх молочних залоз вони мають інформувати лікаря (див. розділ «Рак молочної залози» нижче). Дослідження, включаючи методи візуалізації, такі як мамографія, необхідно проводити з дотриманням чинних стандартів обстеження, враховуючи клінічні потреби кожної окремої жінки.

### ***Ситуації, у яких пацієнти потребують нагляду.***

Пацієнтки, які мають будь-яке із зазначених нижче захворювань на даний момент або в анамнезі та/або у яких спостерігалось його ускладнення під час вагітності або попередньої гормональної терапії, повинні перебувати під ретельним наглядом. Це також стосується випадків, коли будь-які з перелічених нижче станів або хвороб виникають або посилюються протягом лікування препаратом Клімодієн:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику виникнення тромбоемболії (див. нижче);
- фактори ризику появи естрогенозалежних пухлин, наприклад рак молочної залози у родичів першого ступеня;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання печінки (наприклад аденома печінки);
- цукровий діабет з ураженням судин або без нього;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

### *Причини для негайного припинення терапії.*

Лікування препаратом слід негайно припинити у разі виявлення будь-якого із протипоказань, а також при наявності зазначених нижче станів:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява мігреноподібних головних болів;
- вагітність.

### *Гіперплазія та рак ендометрія.*

У жінок зі здоровою маткою під час монотерапії естрогенами підвищується ризик виникнення гіперплазії або карциноми ендометрія. Повідомлялося про підвищення ризику виникнення карциноми ендометрія в жінок, які проходять монотерапію естрогенами, у 2–12 разів, порівняно з жінками, які не проходять ЗГТ, що залежить від тривалості застосування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після закінчення лікування ризик залишається підвищеним протягом щонайменше 10 років.

Компенсувати додатковий ризик, який виникає внаслідок монотерапії естрогенами, у жінок зі збереженою маткою може додатковий циклічний прийом прогестагену протягом щонайменше 12 днів на 28-денний цикл або ж тривале комбіноване лікування естрогеном та прогестагеном.

Проривні кровотечі або кровомазання можуть виникати протягом першого місяця лікування. При виникненні таких кровотеч пізніше протягом терапії або після її закінчення слід визначити причину та, у разі необхідності, провести біопсію ендометрія, щоб виключити можливість злоякісного захворювання ендометрія.

### *Рак молочної залози.*

Доступні на даний момент дані свідчать про підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ, що залежить від тривалості вказаної терапії. Це також може стосуватися і ЗГТ з використанням препаратів, що містять тільки естрогени.

### Комбінована терапія естрогеном та гестагеном.

За даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження Women's Health Initiative Study (Ініціатива на користь здоров'я жінки) (WHI), а також епідеміологічних досліджень встановлено, що ризик виникнення раку молочної залози у жінок, які протягом ЗГТ використовували комбінацію естрогену та гестагену, підвищується. Підвищений ризик спостерігався приблизно через три роки застосування (див. розділ «Побічні реакції»).

### Монотерапія естрогенами.

Дослідження WHI встановило, що ризик виникнення раку молочної залози у жінок з гістектомією, які проходять монотерапію естрогенами, не підвищується. В обсерваційних дослідженнях переважно повідомляли про незначне підвищення ризику розвитку раку молочної залози, який був значно меншим, ніж у жінок, які отримували комбіновану терапію естрогенами і прогестагенами (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик залишається підвищеним протягом кількох років застосування, однак через кілька (максимум 5) років він повертається до рівня, який відповідає звичайному віку жінки.

ЗГТ, а особливо комбіноване лікування естрогеном та гестагеном, призводить до підвищення щільності тканин молочної залози, що може ускладнити процес радіологічної діагностики раку молочної залози за допомогою мамографії.

### *Рак яєчників.*

Рак яєчників зустрічається значно рідше за рак молочної залози. Довготривале застосування (щонайменше 5–10 років) естрогенних монопрепаратів для гормональної замісної терапії асоціюється з незначним підвищенням ризику виникнення раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Результати деяких досліджень, включаючи дослідження WHI, вказують на те, що рівень ризику при довготривалій комбінованій ЗГТ такий самий або нижчий (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Венозна тромбоемболія.*

ЗГТ пов'язана із підвищенням (у 1,3–3 рази) ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) (передусім тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії). Протягом першого року ЗГТ імовірність виникнення ВТЕ вища, ніж при подальшому застосуванні (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнок із відомими тромбофілічними станами спостерігається підвищений ризик виникнення ВТЕ. ЗГТ може підвищити такий ризик, і через це вона протипоказана для таких пацієнок (див. розділ «Протипоказання»).

До загальновідомих факторів ризику ВТЕ належать: застосування естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, тривала іммобілізація, надлишкова маса тіла (індекс маси тіла >30 кг/м<sup>2</sup>), вагітність/період після пологів, системний червоний вовчак (СЧВ) та рак. Питання про можливу роль варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ залишається суперечливим.

Слід вживати превентивних заходів для уникнення ВТЕ після операції, як і у всіх пацієнтів у післяопераційному періоді. Якщо після запланованого оперативного втручання очікується тривала іммобілізація, в такому випадку ЗГТ слід завершити за 4–6 тижнів до оперативного втручання. Лікування слід продовжувати тільки тоді, коли пацієнтка повністю відновить рухову активність.

Для жінок без ВТЕ в анамнезі, але при наявності родичів першого ступеня випадком у них ВТЕ у молодому віці може бути доцільнішим проведення скринінгового дослідження для визначення схильності до утворення венозних тромбозів. Перед цим пацієнтку слід поінформувати про обмежену інформативність такого дослідження (визначається тільки частина дефектів, які призводять до утворення тромбів).

Застосування ЗГТ протипоказане, якщо виявлено тромбофілічні розлади, в сімейному анамнезі пацієнтки наявні випадки тромбозу або якщо такі розлади є тяжкими (наприклад дефіцит антитромбіну, протеїну S або протеїну C).

У пацієнок, які проходять довготривале лікування антикоагулянтами, перед початком ЗГТ слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик.

У випадку розвитку ВТЕ після початку ЗГТ застосування лікарського засобу необхідно припинити. Пацієнок слід проінформувати про необхідність негайно звернутися до лікаря при виявленні в себе симптомів можливої тромбоемболії (наприклад болісного набряку нижньої кінцівки, раптового болю в грудній клітці, задишки).

#### *Ішемічна хвороба серця.*

На даний момент не існує даних рандомізованих контрольованих досліджень, які б свідчили про те, що комбінована ЗГТ (з естрогеном та гестагеном) або монотерапія естрогенами запобігає виникненню інфаркту міокарда в жінок, незалежно від наявності в них ішемічної хвороби серця.

#### Комбінована терапія естрогеном та гестагеном.

Відносний ризик виникнення ішемічної хвороби серця незначно підвищується під час застосування комбінованої ЗГТ з естрогеном та гестагеном. Оскільки початковий ризик розвитку ішемічної хвороби серця значно залежить від віку жінки, кількість додаткових випадків, які виникають через ЗГТ з естрогеном та гестагеном, серед здорових жінок у пременопаузальному періоді є низькою. Ця кількість підвищується з віком.

#### Монотерапія естрогенами.

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було встановлено ознак підвищеного ризику виникнення ішемічної хвороби серця в жінок з гістектомією, які проходять курс монотерапії естрогенами.

#### *Ішемічний інсульт.*

Комбіноване лікування естрогеном та гестагеном, а також монотерапія естрогенами, пов'язані із підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту до 1,5 разу. Цей відносний ризик не залежить від віку та часу, який минув з моменту настання менопаузи. Через те що ризик виникнення інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик його розвитку в жінок, які застосовують ЗГТ, з віком підвищується (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Інші захворювання.*

Естрогени можуть викликати затримку рідини в організмі, тому слід ретельно спостерігати за станом здоров'я пацієнок з порушеннями роботи серця або нирок. Через можливість підвищення рівня циркулюючих діючих речовин препарату Клімодієн слід забезпечити ретельний моніторинг стану пацієнок з термінальною стадією ниркової недостатності.

Жінки з уже наявною гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним наглядом під час замісної терапії естрогенами або іншими препаратами для ЗГТ, оскільки у поодиноких випадках під час терапії естрогенами повідомлялося про значне підвищення рівня тригліцеридів плазми крові з наступним розвитком панкреатиту.

Естрогени підвищують концентрацію тироксинзв'язувального глобуліну (ТЗГ), що призводить до

підвищення загальної кількості циркулюючого гормону щитовидної залози, який вимірюється за рівнями протеїнів зв'язувального йоду (ПЗЙ), рівнем  $T_4$  (вимірюється шляхом аналізу із використанням колонок або радіоімунного аналізу) або  $T_3$  (вимірюється за допомогою радіоімунного аналізу). Рівень зв'язаного  $T_3$  знижується, що асоціюється зі зростанням рівня ТЗГ. Концентрації вільних  $T_4$  та  $T_3$  не змінюються. Рівні інших зв'язувальних білків у сироватці крові – ГЗК та ГЗСГ – можуть зростати, що призводить до відповідного підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів.

Концентрації вільних або біологічно активних гормонів залишаються без змін. Можуть підвищуватися й рівні інших білків плазми крові (ангіотензиногену/субстрату реніну,  $\alpha$ -1-антитрипсину, церулоплазміну). Когнітивні властивості не покращуються протягом проведення ЗГТ. Є окремі свідчення про підвищений ризик розвитку деменції, якщо ЗГТ або монотерапія естрогенами розпочата у жінок віком від 65 років. У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати його симптоми.

#### *Допоміжні речовини.*

Препарат Клімодієн містить сахарозу, лактози моногідрат та глюкозу.

Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості фруктози або дефіцитом сахарозо-ізомальтази не повинні застосовувати цей лікарський засіб. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не повинні застосовувати цей препарат.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність.*

Препарат протипоказаний у період вагітності. У разі настання вагітності під час лікування препаратом Клімодієн його застосування слід негайно припинити.

Клінічні дані щодо впливу дієногесту у період вагітності відсутні. Дослідження на тваринах не виявили репродуктивну токсичність, яка б могла бути пов'язана з прогестагенною дією дієногесту (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини невідомий. У більшості наявних на даний момент епідеміологічних досліджень, предметом яких був вплив комбінації естрогенів з іншими прогестагенами на плід, не було встановлено, що ця комбінація має тератогенну або фетотоксичну дію.

##### *Годування груддю.*

Препарат Клімодієн не застосовують у період годування груддю.

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

Досліджень щодо здатності препарату Клімодієн впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

#### *Спосіб застосування та дози.*

Для перорального прийому.

- Як розпочати застосування препарату Клімодієн

Якщо жінка не отримує ЗГТ або переходить на Клімодієн з іншого комбінованого препарату для безперервної ЗГТ, то вона може починати лікування в будь-який час.

Лікування для жінок, які переходять на цей тип лікування з постійно-последовної ЗГТ, слід починати у день після завершення циклу лікування попереднього варіанту терапії.

Лікування для жінок, які переходять на цей тип лікування після циклічної ЗГТ, має починатися в день після перерви у прийомі вказаних препаратів.

- Дози

Щодня приймати по 1 таблетці. Кожна упаковка розрахована на 28 днів лікування.

- Спосіб застосування

Таблетки приймати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Лікування проводити безперервно, тобто наступну упаковку таблеток починати одразу ж після закінчення попередньої. Таблетки бажано приймати в один і той самий час кожного дня.

Пропущену таблетку слід прийняти якомога швидше. Якщо запізнення у прийомі таблетки становить більше 24 годин, додаткову таблетку приймати не потрібно. При пропуску кількох таблеток може розпочатися кровотеча.

Для початку та продовження лікування постменопаузальних симптомів слід вживати найменшу ефективну дозу протягом найменш тривалого часу (див. також розділ «Особливості застосування»).

*Діти.*

Не застосовувати дітям.

### **Передозування.**

Результати досліджень гострої токсичності препарату не вказують на існування ризику гострих побічних ефектів навіть при випадковому вживанні дози, що у кілька разів перевищує терапевтичну. Передозування може спричинити нудоту і блювання, а також кровотечу відміни у деяких жінок. Специфічних антидотів не існує.

### **Побічні реакції.**

Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у ході клінічних досліджень з участю 1834 жінок при застосуванні препарату Клімодієн упродовж принаймні шести циклів, були проривна кровотеча (24 %) і біль/нагрубання молочних залоз (13 %).

Системи та органи	Часті ( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )	Нечасті ( $\geq 1/1000$ , $<1/100$ )	Поодинокі $\geq 1/10000$ □ $< 1/1000$
Інфекційні захворювання та інвазії	кандидозний стоматит		
З боку крові та лімфатичної системи		анемія	
З боку імунної системи		реакції гіперчутливості	
Метаболічні та аліментарні порушення	зміни маси тіла	зміна рівня ліпідів, підвищення рівня глюкози крові	підвищення апетиту
Психічні розлади	стривоженість, пригнічений настрій	безсоння, знервованість, зміни лібідо	депресія
З боку нервової системи	мігрень, головний біль, запаморочення / втомлюваність		
З боку органів зору			розлади зору
З боку серця	-	-	відчуття серцебиття
З боку судинної системи	артеріальна гіпертензія / (прогресування захворювання)	тромбоз вен, тромбофлебіт, гіпотензія, венозний біль, біль у ногах	
З боку шлунково-кишкового тракту	абдомінальний біль, діарея, нудота	гастрит, запор, здуття живота	диспепсія
З боку гепато-біліарної системи	підвищення $\gamma$ -ГТ		зміни рівня печінкових ферментів

З боку шкіри та підшкірної клітковини		екзантема, екзема, вугроподібний дерматит, посилене потовиділення, випадання волосся	
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин		м'язові судоми	
З боку статевих органів та молочних залоз	збільшення товщини ендометрія, вульвовагініт, збільшення молочних залоз, припливи	фіброзно-кістозне захворювання молочних залоз, зміни піхвових виділень	збільшення міоми матки, грибкова інфекція
Загальні розлади		набряки нижніх кінцівок	

### Ризик розвитку раку молочної залози.

Ризик виникнення раку молочної залози підвищувався майже вдвічі у жінок, які проходили комбіновану терапію естроген-прогестаген вмісними препаратами протягом більше 5 років.

Ризик у пацієток, які проходили курс монотерапії естрогенами, значно нижчий, ніж у тих жінок, які приймали комбіновані препарати з естрогеном та прогестагеном.

Ризик залежить від тривалості застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик розвитку раку молочної залози оцінювався за даними найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (дослідження WHI) та найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS).

«Дослідження одного мільйона жінок» (MWS) – розраховане збільшення ризику розвитку раку молочної залози через 5 років терапії

Вікова група (років)	Додаткові випадки на 1000 осіб, які не застосовують ЗГТ, зареєстровані впродовж 5-річного періоду*	Відносний ризик та 95 % ДІ <sup>#</sup>	Додаткові випадки на 1000 користувачів ЗГТ за 5-річний період (95 % ДІ)
<b>Монотерапія естрогенами</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Комбінована естроген-прогестагенова терапія</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\*Виходячи з базових показників захворюваності розвинених країнах.

<sup>#</sup>Загальний відносний ризик. Відносний ризик  $\square$  не постійна величина, він підвищується зі збільшенням тривалості застосування.

Примітка. Оскільки базові показники захворюваності на рак молочної залози відрізняються в кожній країні ЄС, відповідно кількість додаткових випадків захворюваності на рак молочної залози різниться у кожній країні ЄС пропорційно.

Дослідження WHI в США – збільшення ризику розвитку раку молочної залози через 5 років терапії

Вікова група (років)	Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за 5-річний період	Відносний ризик та (95 % ДІ)	Додаткові випадки на 1000 користувачів ЗГТ за 5-річний період (95 % ДІ)
<b>Монотерапія естрогенами (КЕЕ)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	$\square$ 4 ( $\square$ 6-0)*
<b>Комбінована естроген-прогестагенова терапія (КЕЕ+ МПА)<sup>#</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)



КЕЕ: кон'юговані еквінні естрогени; МПА: медроксипрогестерону ацетат.

\*Дослідження WHI у жінок з видаленою маткою, в якому не виявлено підвищення ризику розвитку раку молочної залози.

#При звуженні діапазону аналізу до жінок, які не застосовували ЗГТ до дослідження, не відмічалось збільшення ризику протягом перших 5 років лікування. Через 5 років ризик виявився вищим, ніж у жінок, які не отримували лікування препаратом.

### Ризик розвитку раку ендометрія.

#### *Жінки після менопаузи з невидаленою маткою*

Приблизно у 5 з 1000 жінок із невидаленою маткою, які не проходили ЗГТ, розвивається рак ендометрія.

Жінкам із невидаленою маткою ЗГТ тільки естрогенами не рекомендована, тому що вона підвищує ризик виникнення раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході епідеміологічних досліджень ризик виникнення раку ендометрія підвищувався на 5-55 додаткових випадків на 1000 жінок у віці від 50 до 65 років залежно від тривалості монотерапії естрогенами та величини дози, що застосовувалася.

Додавання прогестагену до монотерапії естрогеном протягом щонайменше 12 днів протягом одного циклу знижує ризик. За даними дослідження MWS, ризик виникнення раку ендометрія не підвищився після 5-річної ЗГТ (послідовної або безперервної) (ВР 1 (95 % ДІ 0,8-1,2)).

### Рак яєчників.

Тривале застосування монопрепаратів з естрогеном та комбінованих препаратів з естрогеном та прогестагеном при ЗГТ пов'язане з незначним підвищенням ризику виникнення раку яєчників. У дослідженні MWS встановлений один додатковий випадок на 2500 жінок після 5 років ЗГТ.

### Ризик розвитку венозної тромбоемболії.

Відносний ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), наприклад тромбозу глибоких вен ніг або тромбоемболії легеневої артерії підвищується у 1,3-3 рази при застосуванні ЗГТ. Виникнення такого стану є найбільш імовірним протягом першого року гормональної терапії (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче наведено дані, отримані за результатами досліджень WHI.

### Дослідження WHI – підвищення ризику ВТЕ за 5 років застосування терапії

Вікова група (років)	Частота на 1000 жінок з плацебо-групи за 5-річний період	Відносний ризик та 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 користувачів ЗГТ (95 % ДІ)
Пероральна монотерапія естрогенами*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Комбінована пероральна естроген-прогестагенова терапія			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*Дослідження у жінок з видаленою маткою

### Ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Ризик виникнення ішемічної хвороби серця дещо підвищений для жінок віком від 60 років, які проходять комбіновану ЗГТ естрогеном та прогестагеном (див. розділ «Особливості застосування»).

### Ризик розвитку ішемічного інсульту.

Монотерапія естрогенами або комбінована терапія естрогеном та прогестагеном пов'язана з підвищенням ризику розвитку ішемічного інсульту у 1,5 разу. Ризик виникнення геморагічного інсульту не підвищується під час ЗГТ.

Даний відносний ризик не залежить від віку та тривалості застосування. Однак через те, що початковий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик підвищується зі збільшенням віку жінки, яка застосовує ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіновані дослідження WHI – підвищення ризику ішемічного інсульту\* за 5 років застосування терапії

Вікова група (років)	Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за 5-річний період	Відносний ризик та 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 користувачів ЗГТ (95 % ДІ)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*Диференціація між ішемічним та геморагічним інсультом не проводилася.

Під час лікування жінок естрогенами та прогестагенами повідомлялося про інші побічні реакції:

- захворювання жовчного міхура;
- розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (хлоазма, мультиформна еритема, вузлувата еритема, судинна пурпура);
- деменція у жінок віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 28 таблеток, вкритих оболонкою, у блістерах.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина / Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany.

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

99427 Ваймар, Німеччина, Доберайнерштрассе 20 /

99427 Weimar, Germany, Doebereinerstasse 20.