

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН
АЛДЫНДАГЫ ДАРЫ КАРАЖАТТАРЫ
ЖАНА МЕДИЦИНАЛЫК БУЮМДАР
ДЕПАРТАМЕНТИ



ДЕПАРТАМЕНТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

720044, Кыргыз Республикасы
Бишкек ш., 3-линия көчөсү, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел. факс: (0312) 21-05-08,
E-mail: dlsmi@pharm.kg

720044, Кыргызская Республика
г. Бишкек, ул. 3-линия, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел. факс: (0312) 21-05-08,
E-mail: dlsmi@pharm.kg

25.12.2020 № 11-2426/3

На № _____ от _____

Держателям регистрационных
удостоверений лекарственных средств
из группы ЗГТ, зарегистрированных на
территории Кыргызской Республики
(согласно приложенному реестру)

**Внесение изменений в инструкцию по
медицинскому применению для лекарственных
средств из группы заместительной гормональной терапии**

22.12.2020

Комитет по оценке рисков Европейского медицинского агентства (*PRAC EМА*) на основании полученных результатов крупномасштабного клинического испытания, опубликованного в журнале *The Lancet*, подтвердивших установленный повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, получавших для лечения симптомов менопаузы заместительную гормональную терапию (ЗГТ), рекомендует обновить текущую информацию по безопасности данных лекарственных средств.

Опубликованные результаты мета-анализа включали данные более 100000 женщин с установленным диагнозом рака молочной железы. Примерно 50% женщин, включенных в анализ, применяли ЗГТ для лечения симптомов менопаузы. В мета-анализ были включены результаты 58 опубликованных и неопубликованных эпидемиологических исследований начиная с 1992 года. В данном мета-анализе случаи применения комбинации эстрогенов с прогестагенами или эстрогенной монотерапии, исключая локальные формы эстрогенов, были связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, который коррелировал с продолжительностью применения ЗГТ и был выше для комбинации эстрогена с прогестагенами, чем для монотерапии эстрогенами.

Держателям регистрационных удостоверений лекарственных средств для ЗГТ, содержащих только эстрогены, или комбинацию эстрогена и прогестагена, необходимо в течении 120 дней внести в инструкцию по медицинскому применению и листок-вкладыш информацию о риске развития рака молочной железы и меры минимизации данного риска.

0005878 *

Необходимо внести в следующие разделы инструкции по медицинскому применению:

(текст, выделенный подчеркиванием, является новым, удаленный текст - зачеркиванием)

Раздел «Предостережения и особые указания»

Рак молочной железы

Суммарные данные показывают повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимавших комбинированные препараты для заместительной гормональной терапии, содержащие эстрогены и прогестагены или содержащие только эстрогены, который зависит от продолжительности применения ЗГТ.

Терапия комбинированными препаратами для ЗГТ, содержащими эстрогены с прогестагенами.

Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» и мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований продемонстрировали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ. Установленный повышенный риск развития рака молочной железы становится выраженным приблизительно через 3 (1-4) года после начала лечения.

Терапия препаратами для ЗГТ, содержащими только эстрогены.

Данные исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» не выявили повышение риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию, применявших ЗГТ, содержащую только эстрогены. Наблюдательные исследования в основном сообщают о небольшом повышении риска развития рака молочной железы, который ниже, чем выявленный риск при применении комбинированной эстроген-прогестагенной терапии.

Результаты крупного мета-анализа показали, что после прекращения применения ЗГТ, дополнительный повышенный риск рака молочной железы со временем снижается. Время, необходимое для снижения дополнительного риска до исходного уровня, зависит от длительности применения ЗГТ. После применения ЗГТ в течение более 5 лет риск развития рака молочной железы может сохраняться в течение 10 лет и более.

ЗГТ, особенно комбинированная терапия эстрогеном-прогестагеном, ведет к повышению плотности маммографического изображения, что снижает эффективность рентгенологической диагностики рака молочной железы.

Раздел «Нежелательные реакции»

Риск развития рака молочной железы

- Сообщается, что у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестагенной терапии более 5 лет, риск развития рака молочной железы повышается в 2 раза.
- Повышенный риск у женщин на эстрогенной монотерапии ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную терапию эстроген-прогестагенами.
- Уровень риска зависит от продолжительности применения

На основании результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания (WHI-исследование) и крупного

мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований был оценен абсолютный риск развития рака молочной железы.

Крупный мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований.

Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 5-летний период (50-54 года)*	Отношение рисков** 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 5 лет применения (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогенами			
50-65	9-12 13,3	1,2	1-2 (0-3) 2,7
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50-65	9-12 13,3	1,7 1,6	6 (5-7) 8,0

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

**Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)	Частота возникновения на 1000 пациентов, никогда не применявших ЗГТ за 10-летний период (50-59 лет)*	Отношение рисков	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ после 10 лет применения
ЗГТ только эстрогенами			
50	26,6	1,3	6,9- 7,1
Комбинированная терапия эстроген-прогестагенами			
50	26,6	1,8	20,8

*взято по исходной частоте случаев в Англии в 2015 году среди женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы в странах Европейского Союза различная, число дополнительных выявленных случаев рака молочной железы также будет изменяться пропорционально.

Исследование *US WHI* - дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения

Диапазон возраста	Частота возникновения на 1000 пациентов в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков ДИ 95%	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ за 5 лет (ДИ 95%)
Только КЛЭ			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
КЛЭ+МПА эстроген-прогестаген**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*данные исследования *WHI* с участием женщин, у которых удалена матка, не показали повышение риска развития рака молочной железы.

**При ограничении анализа данными женщин, которые до начала исследования не принимали ЗГТ, в течение первых 5 лет терапии повышенного риска не наблюдалось: после 5 лет риск стал выше, чем у тех, кто не принимал ЗГТ.

Листок-вкладыш для пациентов

Что необходимо знать перед применением <торговое наименование>

Не принимайте препарат, если у вас есть или когда-нибудь был или подозревается рак молочной железы.

Рак молочной железы

Данные исследований продемонстрировали, что применение препаратов ЗГТ, содержащих комбинацию эстрогена и прогестагена, или содержащих только эстроген, повышает риск развития рака молочной железы. Дополнительный повышенный риск зависит от длительности применения ЗГТ. Дополнительный риск становится выраженным в течение 3 лет применения. После прекращения применения ЗГТ дополнительный повышенный риск со временем снижается, но риск может сохраняться в течение 10 лет или более, если вы применяли ЗГТ более 5 лет.

Сравнение

У женщин в возрасте 50-54 года, которые не принимали ЗГТ, рак молочной железы будет диагностирован в среднем в 13-17 случаях на 1000 женщин в течение 5 лет.

У женщин в возрасте 50 лет, которые начали принимать ЗГТ, содержащую только эстроген, в течение 5 лет рак молочной железы будет диагностировано 16-17 случаев на 1000 пациентов (т.е. от 0 до 3 дополнительных случаев).

У женщин в возрасте 50 лет, которые начали принимать комбинированную ЗГТ, содержащую эстроген и прогестаген в течение 5 лет, будет диагностирован 21 случай на 1000 пациентов (т.е. от 4 до 8 дополнительных случаев).

У женщин в возрасте 50-59 лет, которые не принимали ЗГТ, рак молочной железы будет диагностирован в среднем у 27 на 1000 женщин в течение 10 лет.

У женщин в возрасте 50 лет, которые начали принимать ЗГТ, содержащую только эстроген, в течение 10 лет будет диагностировано 34 случая на 1000 пациентов (т.е. 7 дополнительных случаев).

У женщин в возрасте 50 лет, которые начали принимать комбинированную ЗГТ, содержащую эстроген и прогестаген в течение 10 лет, будет диагностировано 48 случаев на 1000 пациентов (т.е. 21 дополнительный случай).

Раздел «возможные нежелательные реакции»

Следующие заболевания чаще встречаются у женщин, принимающих ЗГТ, по сравнению женщинами, не принимающими ЗГТ:

— Рак молочной железы.

Необходимо внести в следующие разделы инструкции по медицинскому применению (вагинальные формы выпуска, для ЗГТ):

(текст, выделенный подчеркиванием, является новым, удаленный текст - зачеркиванием)

Вагинальные формы, содержащие эстроген, системное воздействие которых сопоставимо с таковым у женщин в постменопаузальном периоде

Раздел «Предостережения и особые указания»

Следующие риски связаны с системным действием ЗГТ и в меньшей степени относятся к лекарственным препаратам, содержащим эстрогены для вагинального применения, уровень воздействия которых сопоставим с таковым у женщин в постменопаузальном периоде. Однако данный риск необходимо учитывать в случае длительного или многократного применения данных форм.

Рак молочной железы

Эпидемиологические данные крупного мета-анализа свидетельствуют об отсутствии повышенного риска развития рака молочной железы у женщин, в анамнезе которых отсутствует рак молочной железы, принимающих низкие дозы эстрогенов вагинально. В настоящее время неизвестно вызывают ли низкие дозы эстрогенов в вагинальных формах развитие рецидива рака молочной железы. Суммарные данные свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих системную ЗГТ, содержащую эстроген-прогестаген и возможно также только эстрогены и зависит от продолжительности применения ЗГТ.

Дополнительный риск становится выраженным в течение нескольких лет применения и снижается к исходному уровню в течение нескольких (максимум пяти) лет после прекращения лечения.

Раздел «Нежелательные реакции»

Классовый эффект, связанный с системным действием ЗГТ.

Следующие риски связаны с системным действием ЗГТ и в меньшей степени относятся к лекарственным препаратам, содержащим эстрогены для вагинального применения, уровень воздействия которых сопоставим с таковым у женщин в постменопаузальном периоде.

Риск развития рака молочной железы

- Сообщается, что у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестагенной терапии более 5 лет, риск развития рака молочной железы повышается в 2 раза.
- Повышенный риск у женщин на эстрогенной монотерапии ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную терапию эстроген-прогестагенами.
- Уровень риска зависит от продолжительности применения (см. раздел 4.4).
- На основании результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания (WHI исследование) и крупного мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований был оценен абсолютный риск развития рака молочной железы.

Результаты исследования MWS: Дополнительный повышенный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин

Диапазон возраста	Дополнительные случаи на 1000 нациентов; никогда не применявших ЗГТ за 5-летний период (50-54 года)*	Отношение рисков 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 нациентов на ЗГТ после 5 лет применения (95% ДИ)
----------------------	--	-------------------------------	---

ЗГТ только эстрогенами			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Исследование <i>US WHI</i> — дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения			
Дианазон возраста	Частота возникновения на 1000 пациентов в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков ДИ-95%	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ за 5 лет (ДИ 95%)
Только эстрогены			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

Листок-вкладыш для пациентов

Что необходимо знать перед применением <торговое наименование>

Не принимайте препарат, если у вас есть или когда-нибудь был или подозревается рак молочной железы.

ЗГТ и рак молочной железы

Следующие риски связаны с лекарственными препаратами для ЗГТ, которые циркулируют в крови. Однако [торговое наименование] показано для локального применения во влагалище, при котором всасывание в кровяное русло очень низкое. Маловероятно, что упомянутые ниже условия ухудшатся или вернутся во время лечения [торговое наименование], но вам следует обратиться к врачу, если вы вас что-то беспокоит.

Рак молочной железы

Полученные данные предполагают, что применение [торговое наименование] не повышает риск развития рака молочной железы у женщин, у которых в анамнезе не было рака молочной железы. В настоящее время неизвестно, безопасно ли применение [торговое наименование] у женщин, в анамнезе которых рак молочной железы.

~~Дополнительный повышенный риск зависит от длительности применения ЗГТ.~~

~~Дополнительный риск становится выраженным в течение нескольких лет применения и снижается к исходному уровню в течение нескольких (максимум пяти) лет после прекращения лечения.~~

Раздел «возможные нежелательные реакции»

О развитии рака молочной железы более часто сообщалось при применении ЗГТ у женщин, чем у женщин, не использующих ЗГТ. Данные риски в меньшей степени проявляются при вагинальном введении [торговое наименование]:

- рак молочной железы

Заместитель директора



Ч.М. Мамбеталиева