

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата Овестин®

**Регистрационный номер**

**Торговое название: Овестин®**

**Международное непатентованное название или группировочное название: Эстриол**

**Лекарственная форма: суппозитории вагинальные**

**Состав препарата:**

Активное вещество:

Эстриол 0,5 мг

Вспомогательные вещества:

Витепсол S58.

**Описание:**

Суппозитории в форме торпеды от белого до светло-кремового цвета.

Поверхность и продольный срез однородны.

**Фармакотерапевтическая группа: Эстроген.**

**Код АТХ: G03CA04**

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Препарат Овестин содержит эстриол – аналог естественного женского гормона. Он восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективен эстриол в лечении мочеполовых расстройств. В случае атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта эстриол способствует нормализации эпителия мочеполового тракта и способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического pH во влагалище. В результате чего он повышает сопротивляемость эпителиальных клеток мочеполового тракта к инфекции и к воспалению, снижая такие жалобы, как болезненность при половом акте, сухость, зуд во влагалище, уменьшает вероятность возникновения вагинальных инфекций и инфекций мочевого тракта, способствует нормализации мочеиспускания, и предотвращает недержание мочи.

В отличие от других эстрогенов, эстриол обладает коротким периодом действия, поскольку в ядрах клеток эндометрия он удерживается в течение короткого промежутка времени. Предполагается, что одноразовое введение суточной дозы не вызывает пролиферации эндометрия. Поэтому не требуется циклического введения прогестагена и не возникает кровотечений отмены. Кроме того, показано, что эстриол не увеличивает маммографической плотности.

### **Фармакокинетика**

Интравагинальное введение эстриола обеспечивает оптимальную биодоступность в месте действия. Эстриол также всасывается и попадает в общую систему циркуляции, что проявляется быстрым ростом концентрации несвязанного эстриола в плазме. Максимальная концентрация в плазме наблюдаются через 1-2 часа после введения.

В плазме почти весь (90%) эстриол связан с альбумином и в отличие от других эстрогенов практически не связан с глобулином, связывающим половые гормоны. Метаболизм эстриола заключается в основном в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояние при энтеро-печёночной циркуляции. Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном выводится через почки в связанной форме. Только небольшая часть ( $\pm 2\%$ ) выводится через кишечник, в основном в форме несвязанного эстриола. Период полувыведения составляет примерно 6-9 часов.

### **Показания к применению**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, связанной с эстрогенной недостаточностью.
- Пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе, при хирургических вмешательствах влагалищным доступом.
- С диагностической целью при неясных результатах цитологического исследования с шейки матки (подозрение на опухолевый процесс) на фоне атрофических изменений.

### **Противопоказания**

- Установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочных желёз
- Диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия)
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии

- Нелеченная гиперплазия эндометрия
- Наличие венозных тромбозов в настоящее время и в анамнезе
- Активное или недавно перенесённое тромбоэмболическое заболевание артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда)
- Заболевания печени в острой стадии или заболевания печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме
- Установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- Порфирия

### С осторожностью

Если присутствует любое из следующих состояний или такое состояние отмечалось ранее и/или ухудшалось во время предшествующих беременностей или проводимого ранее гормонального лечения, то такая пациентка должна находиться под непосредственным наблюдением врача. Необходимо учитывать, что эти состояния могут рецидивировать или ухудшиться во время лечения препаратом Овестин, в особенности, если присутствуют:

- Лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз
- Перенесённые тромбоэмболические нарушения или имеющиеся факторы риска таких нарушений
- Факторы риска эстрогенозависимых опухолей, например, 1-ая степень наследственности для рака молочных желёз
- Артериальная гипертензия
- Доброкачественные опухоли печени (например, аденома печени)
- Сахарный диабет с наличием или отсутствием сосудистого компонента
- Желчекаменная болезнь
- Желтуха (в т.ч. в анамнезе во время предшествующей беременности)
- Печеночная недостаточность
- Мигрень или (тяжёлая) головная боль
- Системная красная волчанка
- Гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. раздел «особые указания»))
- Эпилепсия
- Астма
- Отосклероз
- Семейная гиперлиппротеинемия

– Панкреатит

### **Беременность и кормление грудью**

Препарат Овестин противопоказан во время беременности. В случае возникновения беременности во время терапии препаратом Овестин, лечение необходимо немедленно отменить. Результаты большинства эпидемиологических исследований, проведённых к настоящему времени относительно непреднамеренного воздействия эстрогенов на плод, свидетельствуют об отсутствии тератогенных или фетотоксических эффектов.

Препарат Овестин не рекомендован во время кормления грудью. Эстриол выводится с грудным молоком и может уменьшать образование молока.

### **Способ применения и дозы**

Овестин суппозитории следует вводить во влагалище на ночь перед сном.

- При лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевого тракта:

1 суппозиторий в сутки в течение первых недель с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. 1 суппозиторий дважды в неделю).

- Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде, при хирургических вмешательствах влагалищным доступом:

1 суппозиторий в сутки в течение 2 недель перед операцией; 1 суппозиторий дважды в неделю в течение 2 недель после операции.

С диагностической целью при неясных результатах цитологического исследования с шейки матки:

1 суппозиторий через день в течение недели перед взятием следующего мазка.

Пропущенную дозу необходимо ввести в этот же день как только больная вспомнит об этом (доза не должна вводиться дважды в день). В дальнейшем аппликации проводят в соответствии с обычной схемой дозирования.

При начале или при продолжении лечения постменопаузальных симптомов необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени.

У женщин, не получающих ЗГТ, или женщин, которые переводятся с непрерывного перорального приёма комбинированного препарата для ЗГТ, лечение препаратом Овестин можно начинать в любой день. Женщины, которые переходят с циклического режима

приёма препаратов для ЗГТ, должны начинать лечение препаратом Овестин через одну неделю после отмены препаратов ЗГТ.

### **Побочное действие**

Как и в случае применения любого другого препарата, который наносится на поверхности слизистых оболочек, суппозитории Овестин могут иногда вызывать местное раздражение или зуд. Иногда может отмечаться чувствительность, напряжённость, болезненность, увеличение размеров молочных желез. Эти нежелательные реакции обычно бывают непродолжительными и проходящими, но в тоже время могут свидетельствовать о применении слишком высокой дозы.

Также встречаются: ациклические кровянистые выделения, кровотечения «прорыва», метроррагия.

При ЗГТ с использованием эстроген-прогестоген содержащих препаратов наблюдались так же следующие побочные эффекты, связь которых с использованием Овестина не доказана:

- Доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, т.е. рак эндометрия и молочных желёз (дополнительную информацию см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
- Венозная тромбоземболия (тромбоз глубоких вен ног или таза, эмболия сосудов лёгких) чаще возникает при применении ЗГТ, чем при отсутствии терапии (дополнительную информацию см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
- Инфаркт миокарда и инсульт.
- Желчекаменная болезнь.
- Кожные и подкожные нарушения: хлоазма, мультиформная эритема, узелковая эритема, геморрагическая пурпура.
- Возможная деменция.
- Повышение либидо.

### **Передозировка**

Острая токсичность эстриола у животных очень низкая. Передозировка препаратом Овестин при вагинальном введении маловероятна. Однако, в случае попадания больших количеств в желудочно-кишечный тракт может развиваться тошнота, рвота и прекращение кровотечений у женщин. Специфического антидота неизвестно. При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В клинической практике не отмечено взаимодействия между препаратом Овестин и другими лекарственными средствами.

Метаболизм эстрогенов может усиливаться при их применении в сочетании с соединениями, которые индуцируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, в особенности, ферменты цитохрома P450, например, такие как противосудорожные средства (например, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и противомикробные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц). Ритонавир и нелфинавир проявляют индуцирующие свойства при применении в сочетании со стероидными гормонами. Растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum Perforatum*), могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Повышенный метаболизм эстрогенов может привести к снижению их клинического эффекта.

Эстриол усиливает действие гиполипидемических лекарственных средств; ослабляет эффекты мужских половых гормонов, антикоагулянтов, антидепрессантов, диуретических, гипотензивных, гипогликемических лекарственных средств.

Лекарственные средства для общей анестезии, наркотические анальгетики, анксиолитики, некоторые гипотензивные лекарственные средства, этанол снижают эффективность препарата.

Фолиевая кислота и препараты щитовидной железы усиливают действия эстриола.

### **Особые указания**

Для лечения постменопаузальных симптомов, ЗГТ необходимо начинать только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях, необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы лечения. ЗГТ следует продолжать только в течение периода времени, когда польза превышает риск.

### **Медицинское обследование/наблюдение**

- Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо установить подробный индивидуальный и семейный анамнез. Исходя из анамнеза, противопоказаний и предупреждений по применению препарата, необходимо провести клиническое обследование, включая обследование органов малого таза и молочных желёз.

Во время лечения рекомендуется проводить периодические медицинские осмотры, частота и характер которых индивидуальны, но не реже 1 раза в год. Женщины должны быть информированы о необходимости сообщения врачу об изменениях в молочных железах (см. в разделе «Особые указания» «Рак молочных желёз»). Исследования,

включая маммографию, необходимо проводить в соответствии с общепринятыми стандартами обследования.

#### Причины для немедленной отмены терапии:

Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при возникновении следующих состояний:

- Желтуха и/или ухудшение функции печени
- Значительное повышение артериального давления
- Возобновление головной боли по типу мигрени
- Беременность

#### Гиперплазия эндометрия

- Для предупреждения стимуляции эндометрия суточная доза не должна превышать 1 суппозитория (0,5 мг эстриола). Не следует применять эту максимальную дозу в течение более 4 недель.

#### Рак молочных желёз

- На основании результатов рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования по программе Инициатива женского здоровья (WHI) и эпидемиологических исследований, включавших Исследование Миллиона Женщин (MWS), сообщалось о повышенном риске рака молочных желёз у женщин, принимавших эстрогены, эстроген-прогестоген содержащие комбинации или тиболона для ЗГТ в течение нескольких лет. Для всей ЗГТ повышенный риск становится заметным после нескольких лет применения и увеличивается с длительностью приёма, но возвращается к исходному уровню через несколько (максимум пять) лет после прекращения лечения.
- В исследовании MWS относительный риск возникновения рака молочных желёз при применении конъюгированных лошадиных эстрогенов (CEE) или эстрадиола (E<sub>2</sub>) был выше, когда добавляли прогестоген, как при циклическом так и при непрерывном приёме, независимо от типа прогестогена. Не получено подтверждения об изменении степени риска при различных способах введения.
- В WHI исследовании применение комбинированного препарата конъюгированного лошадиного эстрогена и медроксипрогестерона ацетата (CEE + MPA) при непрерывном приёме связывалось с возникновением раковых опухолей молочных желёз, которые были несколько больше по размеру и более часто имели метастазы в локальных лимфатических узлах по сравнению с плацебо.
- В отношении Овестина подобный риск не известен. В недавно проведённом популяционном исследовании случай-контроль с участием 3345 женщин с инвазивным раком молочной железы и 3454 женщин в контрольной группе было показано, что

применение эстриола в отличие от других эстрогенов не связывалось с повышением риска развития рака молочной железы. В этой связи важно, чтобы пациентка была осведомлена о риске развития рака молочной железы в соотношении с, известной пользой ЗГТ.

#### Венозные тромбозы

- ЗГТ связана с более высоким относительным риском развития венозной тромбозы (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легких. В одном рандомизированном контролируемом исследовании и в эпидемиологических исследованиях было установлено, что степень риска для женщин, получающих ЗГТ в два-три раза выше, чем для пациенток, не получавших такого лечения. Установлено, что для женщин, не использующих ЗГТ, число случаев ВТЭ, которые могут произойти в течение 5-летнего периода, составляет около 3 случаев на каждую 1000 женщин в возрасте 50-59 лет и 8 случаев на каждую 1000 женщин в возрасте 60-69 лет. У здоровых женщин, применяющих ЗГТ в течение 5 лет, число дополнительных случаев ВТЭ в течение 5-летнего периода должно составить 2-6 случаев (в среднем 4) на каждую 1000 женщин в возрасте 50-59 лет и 5-15 случаев (в среднем 9) на каждую 1000 женщин в возрасте 60-69 лет. ВТЭ наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ, чем в более поздние сроки. В отношении Овестина подобный риск не известен.
- Обычно, общепризнанными факторами риска ВТЭ является соответствующий индивидуальный или семейный анамнез, ожирение высокой степени ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ) и системная красная волчанка. Не существует единого мнения относительно роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.
- Больные с ВТЭ в анамнезе или с установленными тромбозными состояниями имеют повышенный риск ВТЭ. ЗГТ может увеличить этот риск. Для того, чтобы исключить предрасположенность к образованию тромбов, необходим тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза в отношении тромбозов или повторяющегося спонтанного выкидыша. До тех пор, пока не будет проведена тщательная оценка тромбозных факторов, не следует начинать лечение антикоагулянтами или проводить ЗГТ. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза-риск ЗГТ.
- Риск ВТЭ может увеличиваться при длительной иммобилизации больной, обширной травме, большом объеме хирургического вмешательства. После хирургической операции необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ. В тех случаях, когда продолжительная иммобилизация неизбежна после факультативной операции, в особенности, после абдоминальной



хирургической операции или ортопедической операции на нижних конечностях, по возможности, необходимо предусмотреть временное прекращение ЗГТ за 4-6 недель до проведения операции. Если препарат Овестин применяется по показанию «пред-/послеоперационная терапия....», необходимо предусмотреть профилактическое лечение для предупреждения тромбозов.

- Если после начала лечения препаратом Овестин развивается ВТЭ, то лечение препаратом необходимо прекратить. Больные должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу, если они почувствуют симптом потенциальной тромбоэмболии (например, болезненный отёк ноги, внезапная боль в груди, одышка).

#### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

- В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено подтверждения позитивного влияния непрерывного приема комбинации конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата (МРА) на состояние сердечно-сосудистой системы. В двух больших клинических исследованиях WHI и HERS (Исследование сердца и эстроген-прогестин заместительной терапии) подтверждена вероятность возможного увеличения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в течение первого года применения и отсутствие общей пользы.

В отношении других препаратов для ЗГТ имеются только ограниченные данные, поэтому нет уверенности в том, что эти результаты распространяются также и на другие препараты для проведения ЗГТ.

#### Инсульт

- В большом рандомизированном исследовании (WHI) было установлено, что в качестве побочного эффекта может рассматриваться повышенный риск ишемического инсульта у здоровых женщин во время лечения при непрерывном приёме комбинации конъюгированных эстрогенов и МРА. Для женщин, которые не применяют ЗГТ, число случаев инсульта, которые могут возникнуть в течение 5-летнего периода, составляет около 3 случаев на каждую 1000 женщин в возрасте 50-59 лет и 11 случаев на каждую 1000 женщин в возрасте 60-69 лет. Установлено, что для женщин, которые применяют конъюгированные эстрогены и МРА в течение 5 лет, число дополнительных случаев увеличивается на 0-3 случая (в среднем 1) на каждую 1000 больных в возрасте 50-59 лет и 1-9 случаев (в среднем 4) на каждую 1000 больных в возрасте 60-69 лет. Неизвестно, распространяется ли повышенный риск и на другие препараты для ЗГТ.

#### Рак яичников

Длительная (не менее 5-10 лет) монотерапия эстрогенами как ЗГТ женщинами, перенесшими операции на матке, связано с повышенным риском развития рака яичников,

что было установлено в нескольких эпидемиологических исследованиях. Не доказано, что длительная комбинированная ЗГТ или монотерапия низкоактивными эстрогенами (например, Овестин) имеет другой риск.

#### Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому больные с нарушением функции почек и сердечно-сосудистой недостаточностью должны находиться под тщательным контролем врача. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности должен быть особый контроль в связи с возможным повышением уровня циркулирующих активных компонентов Овестина.
- Эстриол является слабым ингибитором гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.
- Не получено убедительного подтверждения улучшения когнитивной функции. В WHI испытании получено свидетельство о повышенном риске возможной деменции у женщин, начавших применять непрерывно комбинацию конъюгированных эстрогенов и МРА в непрерывном режиме после 65 лет. Неизвестно, применимы ли эти результаты к более молодым женщинам, находящимся в постменопаузе, использующих другие препараты для ЗГТ.
- При наличии вагинальных инфекций рекомендовано сопутствующее специфическое лечение.

#### **Форма выпуска**

Суппозитории вагинальные 0,5 мг. По 5 суппозитория в двусторонней контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ. 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

При температуре 2-25°C в сухом, защищённом от света и недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

Без рецепта.

**Производитель**

Н. В. Органон (Нидерланды)  
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss  
5349 AB Oss, Клоостерштраат 6

**Представительство в России**

125445, Москва, ул. Смольная, 24 Д  
«Меридиан», Органон Эйдженсиз Б.В.  
Телефон (495)960 2897  
Факс (495) 960 2896

и.о. Директора ИДКЗ

Представитель фирмы



А.Н. Васильев

А.Ю. Ухова

