

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Овестин®

Регистрационный номер: П N013327/01

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 2,4995 г

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 рН 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 общий кровоток, что проявляется быстрым увеличением концентрации несвязанного эстриола в плазме. Максимальная концентрация в плазме наблюдается 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 кишечно-печёночной циркуляции. Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном, выводится с мочой в связанном виде. Только небольшая часть ($\pm 2\%$) выводится с калом, в основном, в виде несвязанного эстриола. Период полувыведения составляет примерно 6-9 часов.

После вагинального применения 0,5 мг эстриола максимальная концентрация C_{\max} составляет приблизительно 100 пг/мл, минимальная концентрация C_{\min} - примерно 25 пг/мл, а средняя концентрация $C_{\text{ср}}$ - примерно 70 пг/мл. После 3 недель ежедневного введения 0,5 мг вагинального эстриола величина $C_{\text{ср}}$ уменьшилась до 40 пг/мл.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, связанной с эстрогеновой недостаточностью у женщин в постменопаузе.
- Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при хирургических вмешательствах при влагалищном доступе.
- Как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка.

Противопоказания

- Установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы.

- 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 (тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия).
- Подтвержденные тромбофилии (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина (см. раздел «Особые указания»)).
- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т. ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в т. ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- 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

С осторожностью (под тщательным наблюдением врача) препарат Овестин® следует применять, если присутствуют любые из нижеперечисленных заболеваний или состояний, или эти заболевания или состояния отмечались ранее и/или ухудшались во время предшествующих беременностей или проводимого ранее гормонального лечения (т.к. они могут рецидивировать или ухудшиться во время лечения препаратом Овестин®):

- Лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз.
- Факторы риска тромбоэмболий (см. раздел «Особые указания»).
- Факторы риска эстрогенозависимых опухолей, например, 1-ая степень наследственности для рака молочной железы.
- Артериальная гипертензия.
- Доброкачественные опухоли печени (например, аденома печени).
- Сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее.
- 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.
- Бронхиальная астма.
- Отосклероз.
- Семейная гиперлипопротеинемия.
- 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 то же время могут свидетельствовать о применении слишком высокой дозы.

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

Сообщается о других нежелательных реакциях, возникших на фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

- Желчекаменная болезнь.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

- Доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, в т.ч. рак эндометрия (дополнительную информацию см. в разделах «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нарушения психики:

- Деменция при начале ЗГТ в непрерывном режиме после 65 лет (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

- Повышение либидо.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

- Хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура.

Существуют данные о развитии риска рака молочной железы, рака яичников, риска венозной тромбоэмболии, риска ишемической болезни сердца, риска ишемического инсульта (подробная информация представлена в разделе «Особые указания»).

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, фенобарбитал, 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 действие эстриола.

Особые указания

- Для лечения климактерических 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 и ЗГТ следует продолжать только в течение времени, пока польза превышает риск.

- Существуют ограниченные доказательства развития риска ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого абсолютного риска у более молодых женщин соотношение польза-риск у них благоприятнее, чем у более пожилых.

Медицинское обследование/наблюдение

- Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез. Руководствуясь полученным анамнезом, противопоказаниями и предупреждениями по применению, 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. Женщины должны быть информированы о необходимости сообщения врачу об изменениях в молочных железах (см. ниже «Рак молочной железы»). Исследования, включая соответствующие методы визуализации, например маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятыми в настоящее время стандартами обследования и в зависимости от каждого конкретного случая.

Причины для немедленной отмены терапии

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

- Желтуха или ухудшение функции печени.
- Значительное повышение артериального давления.
- Возникновение головной боли по типу мигрени.
- Беременность.

Гиперплазия эндометрия и карцинома

- Для предупреждения стимуляции эндометрия суточная доза препарата не должна превышать 1 суппозитория (0,5 мг эстриола). Не следует применять эту максимальную дозу в течение более 4 недель. Кроме того, в одном эпидемиологическом исследовании было выявлено, что длительный приём эстриола в низких дозах, применяемого перорально, но не интравагинально, может повышать риск рака эндометрия. Риск возрастает по мере увеличения продолжительности лечения и возвращается к исходным значениям через год после отмены препарата. В основном, повышается риск малоинвазивных и высокодифференцированных опухолей. Вагинальные кровотечения во всех случаях требуют обследования. Пациентка должна быть информирована о

необходимости связаться с лечащим врачом в случае начала вагинального кровотечения.

Рак молочной железы

- Заместительная гормональная терапия может увеличивать маммографическую плотность. Это может усложнять радиологическое обнаружение рака молочной железы. Клинические исследования показали, что вероятность увеличения маммографической плотности ниже у женщин, получающих лечение эстриолом, чем у женщин, получающих лечение другими эстрогенами.
- Обобщённые доказательства свидетельствуют об увеличенном риске рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами и, возможно, монотерапию эстрогенами.
- У женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами более 5 лет, отмечено увеличение риска рака молочной железы в 2 раза.
- При монотерапии эстрогенами увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагенами.
- Уровень риска зависит от длительности ЗГТ.
- Неизвестно, представляет ли препарат Овестин® такой же риск. В недавно проведённом популяционном исследовании случай-контроль с участием 3345 женщин с инвазивным раком молочной железы и 3454 женщин в контрольной группе показано, что применение эстриола, в отличие от других эстрогенов, не было связано с повышенным риском развития рака молочной железы. Поэтому важно, чтобы риск развития рака молочной железы был обсужден с пациенткой и соотнесен с известной пользой ЗГТ.

Рак яичников

- Рак яичников развивается значительно реже, чем рак молочной железы. Длительная монотерапия эстрогенами (по крайней мере 5-10 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что комбинированная ЗГТ может повышать риск рака яичников сходным образом либо незначительно. Неизвестно, отличается ли риск при длительном приёме низкоактивных эстрогенов (таких, как Овестин®) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

Венозные тромбозы

- ЗГТ связана с увеличением риска развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, в 1,3 - 3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года применения ЗГТ, чем в более поздние сроки. Неизвестно, имеет ли препарат Овестин® такой же риск.

- У пациенток с подтверждённой тромбофилией риск ВТЭ высокий, а ЗГТ может дополнительно его увеличивать. В связи с этим таким женщинам ЗГТ противопоказана (см. раздел «Противопоказания»).
- Обычно признанными факторами риска ВТЭ является прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), беременность/послеродовый период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. После любого хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ. Если длительная иммобилизация связана с плановой операцией, необходимо временно отменить ЗГТ за 4-6 недель до операции. Лечение следует возобновить после того, как женщина начнёт ходить.
- В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза-риск ЗГТ.
- Если Овестин[®] назначен в качестве «пред- и послеоперационного лечения...», следует рассмотреть вопрос о профилактике тромбозов.
- При отсутствии ВТЭ в анамнезе, но при наличии тромбоза в молодом возрасте у ближайших родственников пациентки ей можно предложить провести скрининговое обследование, предварительно обсудив все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд тромбофилических нарушений). При выявлении тромбофилического дефекта, не соответствующего заболеванию у родственников, либо при обнаружении «тяжёлого» дефекта (например, дефицита антитромбина, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ противопоказана.
- Если после начала лечения препаратом Овестин[®] развивается ВТЭ, то лечение препаратом необходимо прекратить. Пациентки должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу, если они почувствуют возможные признаки тромбоэмболии (например, болезненный отёк ноги, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

- В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено результатов, которые свидетельствовали бы о том, что комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами и монотерапия эстрогенами могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС и без неё.

Монотерапия эстрогенами:

- По данным рандомизированных контролируемых исследований у женщин с удаленной

маткой риск ИБС при монотерапии эстрогенами не увеличивается.

- Риск ишемической болезни сердца несколько увеличивается при комбинированной ЗГТ эстрогенами и прогестагенами у пациенток старше 60 лет.

Ишемический инсульт

- Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами и монотерапия эстрогенами сопряжены с увеличением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и со временем после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большей степени зависит от возраста, и общий риск инсульта на фоне ЗГТ с возрастом увеличивается. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не увеличивается.

Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому пациентки с нарушением функции почек и сердечно-сосудистой недостаточностью должны находиться под тщательным контролем.
- Эстриол является слабым антагонистом гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.
- Когнитивная функция на фоне ЗГТ не улучшается. Получено свидетельство о повышенном риске развития деменции у женщин, начавших применять комбинированную терапию или монотерапию в непрерывном режиме после 65 лет.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Влияния препарата Овестин® на концентрацию и внимание не отмечено.

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 °С в сухом, защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

ВЛАДЕЛЕЦ РУ

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Юнитер Индастрис, Франция

Промышленная зона Ле Малькурле, 03800 Ганна, Франция

Адрес для предъявления претензий:

ООО «Аспен Хэлс»

123317, г. Москва,

Пресненская набережная, д.6/2,

Бизнес-центр «Империя Тауэр»,

этаж 31, блок 4.

Тел: +7 (495) 969-20-51;

факс: +7(495) 969-20-53.