

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Овестин®**

**Регистрационный номер:** П N013327/03

**Торговое наименование:** Овестин®

**Международное непатентованное наименование:** эстриол

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

В 1 таблетке содержится:

*Действующее вещество:* эстриол 2,0 мг;

*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 0,75 мг, крахмал картофельный 10,0 мг, магния стеарат 0,50 мг, повидон 1,0 мг, лактозы моногидрат до 100,0 мг (около 88,25 мг), вода очищенная q.s.\*

\* – удаляется в процессе производства.

**Описание**

Белые круглые плоские таблетки диаметром 6,0 мм, с фаской и риской, с гравировкой DG над риской и гравировкой 8 – под риской на одной стороне таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа:** натуральные и синтетические эстрогены

**Код АТХ:** G03CA04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата является эстриол – аналог естественного женского гормона эстриола. Он восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективно применение эстриола для терапии нарушений со стороны мочевыводящих и половых путей (например, атрофического вагинита). При атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей эстриол индуцирует нормализацию эпителия влагалища,



шейки матки и мочеиспускательного канала, способствуя, таким образом, восстановлению нормальной микрофлоры и pH влагалища. В результате чего повышается сопротивляемость эпителия мочевыводящих и половых путей к инфекции и воспалению; уменьшается сухость слизистой оболочки и зуд во влагалище, болезненность при половом акте, вероятность возникновения инфекций влагалища и мочевыводящих путей. Терапия эстриолом способствует нормализации мочеиспускания и предотвращает недержание мочи.

В отличие от других эстрогенов эстриол обладает кратковременным эффектом, поскольку он на короткое время задерживается в ядрах клеток эндометрия, и при соблюдении рекомендованного режима дозирования не следует ожидать пролиферации эндометрия.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

После перорального приема эстриол быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.

#### *Распределение*

Максимальная концентрация эстриола в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема. После перорального применения 8 мг эстриола максимальная концентрация  $C_{\max}$  составляет приблизительно 200 нг/мл, минимальная концентрация  $C_{\min}$  — приблизительно 20 нг/мл, а средняя концентрация  $C_{\text{средн.}}$  — приблизительно 40 нг/мл.

#### *Биотрансформация*

Практически весь (90 %) эстриол связывается с альбумином в плазме крови и, в отличие от других эстрогенов, практически не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Метаболизм эстриола заключается главным образом в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояние при кишечно-печеночной рециркуляции.

#### *Выведение*

Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном выводится почками в связанной форме. Лишь небольшая часть (около 2 %) выводится через кишечник, в основном в форме несвязанного эстриола. Период полувыведения после перорального приема составляет приблизительно 1,5 часа.

### **Показания к применению**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ): лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе;

- Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом;
- Климактерические расстройства, такие, как «приливы» и ночная потливость;
- В качестве вспомогательного диагностического средства при подозрительном результате мазка из шейки матки на онкоцитологию (ПАП-тест, класс III) у женщин в менопаузе при обнаружении аномальных клеток на фоне атрофических изменений;
- Бесплодие, обусловленное цервикальным фактором.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к эстриолу и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные эстрогензависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия);
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- наличие венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения, или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе;
- заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- порфирия;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

## **С осторожностью**

Препарат Овестин® следует применять с осторожностью, под тщательным наблюдением врача, при наличии, в том числе и в анамнезе, любых из перечисленных ниже заболеваний/состояний или факторов риска:

- лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий (см. раздел «Особые указания»);
- факторы риска эстрогенозависимых опухолей (в том числе, наличие в семейном анамнезе РМЖ у родственников 1-й линии (мать, сестры));
- 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);
- хроническая сердечная или почечная недостаточность;
- мигрень или головная боль тяжелой степени;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлиппротеинемия;
- панкреатит.

## **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Применение препарата Овестин®, во время беременности противопоказано. Если беременность наступила во время терапии препаратом Овестин®, лечение необходимо немедленно отменить.

### *Период грудного вскармливания*

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

Препарат Овестин® содержит только эстроген, поэтому может применяться у женщин с интактной (сохраненной) маткой или гистерэктомией в анамнезе (с удаленной маткой).

### Режим дозирования

***Заместительная гормональная терапия (ЗГТ): лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе***

По 4–8 мг препарата Овестин® в сутки в течение первых недель (максимум в течение 4 недель) с последующим постепенным снижением дозы эстриола, основываясь на уменьшении выраженности симптомов, до достижения поддерживающей дозы (1–2 мг в сутки).

### ***Женщины с сохраненной маткой***

Для женщин с интактной маткой лечение препаратом Овестин® следует сочетать с прогестагеном, зарегистрированным для комбинированной терапии с эстрогенами, в непрерывном последовательном режиме дозирования: препарат Овестин® принимается непрерывно; прогестаген добавляется как минимум на 12–14 дней в течение каждого 28-дневного цикла. При прекращении приема прогестагена может возникнуть кровотечение.

### ***Женщины, перенесшие гистерэктомию***

Если в анамнезе нет эндометриоза, дополнительный прием прогестагенов женщинам с удаленной маткой не рекомендуется.

В качестве пред- и послеоперационной терапии у женщин в постменопаузе при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом.

По 4–8 мг препарата Овестин® в сутки в течение 2 недель до операции; 1–2 мг в сутки в течение 2 недель после операции.

В качестве вспомогательного диагностического средства при подозрительном результате мазка из шейки матки на онкоцитологию (ПАП-тест, класс III) у женщин в менопаузе при обнаружении аномальных клеток на фоне атрофических изменений:

По 2–4 мг в сутки в течение 7 дней перед взятием следующего мазка.

Женщины, не получающие ЗГТ или женщины, которые переводятся с режима постоянного приема комбинированных препаратов для ЗГТ, могут начинать применение препарата в любой день. При переходе с циклического или непрерывного последовательного режима ЗГТ прием препарата Овестин® следует начинать сразу после завершения предыдущего цикла ЗГТ.

### Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки следует принимать в одно и то же время каждый день, запивая водой или другой жидкостью. Важно, чтобы вся суточная доза была принята за один прием.

### Побочное действие

Нежелательные реакции обычно возникают у 3–10 % пациенток и могут наблюдаться при слишком высокой дозе эстриола. Обычно нежелательные реакции исчезают после первых недель терапии. Возможные нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ: нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

По литературным данным и данным пострегистрационного периода наблюдения сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

| <b>Классификация по органам и системам</b>                           | <b>Частота встречаемости</b> | <b>Нежелательные реакции</b>                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>                 | Нечасто                      | Задержка жидкости                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                          | Редко                        | Головная боль                                                                                                                               |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                            | Редко                        | Нарушение зрения                                                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                  | Редко                        | Артериальная гипертензия                                                                                                                    |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>               | Нечасто                      | Тошнота                                                                                                                                     |
| <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> | Редко                        | Судороги мышц нижних конечностей                                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>        | Нечасто                      | Повышенная чувствительность в области молочной железы, боль в молочной железе, ациклические кровянистые выделения, выделения из шейки матки |
| <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>               | Частота неизвестна           | Гриппоподобные симптомы                                                                                                                     |

Сообщается о других нежелательных реакциях, связанных с системной терапией эстрогенными/прогестагенными препаратами:

- доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, например, рак эндометрия (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»);
- заболевания желчного пузыря;
- заболевания со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура;
- вероятное развитие деменции у женщин старше 65 лет (см. раздел «Особые указания»);
- Риск развития рака молочной железы

Женщины, которые получали ЗГТ комбинированными эстроген + прогестаген препаратами в течение более 5 лет, подвергаются в 2 раза большему риску развития рака молочной железы.

Повышенный риск развития опухоли у женщин, получающих ЗГТ только с эстрогеном, ниже, чем у женщин, получающих ЗГТ с комбинацией эстроген-прогестаген.

Уровень риска зависит от продолжительности лечения.

Ниже указаны показатели абсолютного риска, оцененные по результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (исследование WHI) и крупнейшего метаанализа проспективных эпидемиологических исследований.

**Расчетный дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>)**

| Возраст на момент начала применения ЗГТ (лет)          | Заболеваемость на 1000 женщин, не принимающих ЗГТ, в течение 5 лет (50–54 года)* | Относительный риск | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ, после 5 лет лечения |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Монотерапия эстрогенами</b>                         |                                                                                  |                    |                                                                           |
| 50                                                     | 13,3                                                                             | 1,2                | 2,7                                                                       |
| <b>Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия</b> |                                                                                  |                    |                                                                           |
| 50                                                     | 13,3                                                                             | 1,6                | 8,0                                                                       |

**Расчетный дополнительный риск развития рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>)**

| Возраст на момент начала применения ЗГТ (лет)          | Заболеваемость на 1000 женщин, не принимающих ЗГТ, в течение 10 лет (50–59 лет)* | Относительный риск | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ, после 10 лет лечения |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Монотерапия эстрогенами</b>                         |                                                                                  |                    |                                                                            |
| 50                                                     | 26,6                                                                             | 1,3                | 7,1                                                                        |
| <b>Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия</b> |                                                                                  |                    |                                                                            |
| 50                                                     | 26,6                                                                             | 1,8                | 20,8                                                                       |

\* На основе базовых показателей заболеваемости в Великобритании в 2015 году у женщин с ИМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>)  
Фоновая заболеваемость раком молочной железы в разных странах ЕС различна, количество дополнительных случаев рака молочной железы также будет пропорционально меняться.

**Исследования по программе WHI — дополнительный риск после 5 лет ЗГТ**

| Возрастной диапазон (лет)                                      | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо спустя 5 лет* | Относительный риск | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ, после 5 лет лечения |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Монотерапия эстрогенами CEE</b>                             |                                                              |                    |                                                                           |
| 50–79                                                          | 21                                                           | 0,8 (0,7-1,0)      | -4 (-6-0)*                                                                |
| <b>Пероральная комбинированная эстроген-прогестагенная ЗГТ</b> |                                                              |                    |                                                                           |
| 50–79                                                          | 17                                                           | 1,2 (1,0-1,5)      | +4 (0-9)                                                                  |

У женщин, не получавших ЗГТ до начала исследования, не наблюдалось повышенного риска в течение первых 5 лет лечения; после 5 лет риск был выше, чем у тех, кто не получал ЗГТ.

\* Исследование WHI у женщин с удаленной маткой, в котором не было отмечено повышенного риска развития рака молочной железы.

CEE – conjugated equine estrogen (конъюгированный лошадиный эстроген)

**Нежелательные реакции, связанные с системной ЗГТ**

*Риск развития рака эндометрия*

Женщины с сохраненной маткой в постменопаузе

Риск развития рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с сохраненной маткой, которые не получают ЗГТ.

У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется использовать монотерапию эстрогенами, так как она повышает риск развития рака эндометрия (см. раздел «Особые указания»).

В зависимости от длительности монотерапии эстрогенами и используемой дозы эстрогена, увеличение риска развития рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях

колебалось от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на 1000 женщин в возрасте 50–65 лет.

Добавление прогестерона к монотерапии эстрогенами в течение как минимум 12 дней в каждом цикле может предотвратить этот повышенный риск. В исследовании миллиона женщин (Million Women Study) риск развития рака эндометрия при 5-летней комбинированной (последовательной или непрерывной) ЗГТ не увеличивался (ОР составил 1,0 (0,8–1,2)).

#### *Рак яичников*

Применение системной ЗГТ связано с некоторым повышением риска заболевания раком яичников (см. раздел «Особые указания»).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показывает повышенный риск развития рака яичников у женщин, которые в настоящее время получают системную ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не получали ЗГТ (ОР 1,43; 95 % ДИ: 1,31–1,56). Приблизительно у 2-х из 2000 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получающих ЗГТ, в течение 5 лет был диагностирован рак яичников в течение пятилетнего периода. Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, получающих ЗГТ в течение 5 лет, возникает 1 дополнительный случай на каждые 2000 женщин.

#### *Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)*

Системная ЗГТ связана с 1,3–3-кратным увеличением относительного риска развития венозной тромбоэмболии, т. е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность возникновения таких событий выше в первый год лечения, чем в последующие годы (см. раздел «Особые указания»). Соответствующие результаты исследований приведены ниже:

**Исследования по программе «Инициатива женского здоровья» (исследования WHI) – дополнительный риск ВТЭ после 5 лет ЗГТ**

| Возрастной диапазон (лет)                                      | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо спустя 5 лет* | Относительный риск | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ, после 5 лет лечения |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Монотерапия пероральными эстрогенами*</b>                   |                                                              |                    |                                                                           |
| 50–59                                                          | 7                                                            | 1,2 (0,6–2,4)      | 1 (–3–10)                                                                 |
| <b>Пероральная комбинированная эстроген-прогестагенная ЗГТ</b> |                                                              |                    |                                                                           |
| 50–59                                                          | 4                                                            | 2,3 (1,2–4,3)      | 5 (1–13)                                                                  |

\*Исследование у женщин, перенесших гистерэктомию.

### *Ишемический инсульт*

- Риск развития ишемической болезни сердца

Риск развития ишемической болезни сердца несколько повышен у пациенток старше 60 лет, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ

- Риск ишемического инсульта

Применение системной ЗГТ связано с повышением относительного риска (ОР) развития ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.

Указанный показатель относительного риска не зависит от возраста женщины и продолжительности ЗГТ. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Особые указания»).

### **Комбинированные исследования WHI – дополнительный риск ишемического инсульта\* после 5 лет ЗГТ**

| <b>Возрастной диапазон (лет)</b> | <b>Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо спустя 5 лет</b> | <b>Относительный риск</b> | <b>Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ, после 5 лет лечения</b> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 50–59                            | 8                                                                  | 1,3 (1,1-1,6)             | 3 (1-5)                                                                          |

\*Ишемический и геморрагический инсульты не разграничивались

### **Передозировка**

#### Симптомы

Симптомами острой передозировки при приеме внутрь могут быть тошнота, рвота и, возможно, кровотечение «отмены» у женщин.

#### Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое.

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

Не было отмечено случаев взаимодействия препарата Овестин® с другими лекарственными средствами.

Указанные ниже взаимодействия были описаны в отношении комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК), но могут быть актуальны и для препарата Овестин®.

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, в частности, с изоферментами цитохрома P450, например, такими как противоэпилептические средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Ритонавир и нелфинавир, хотя и являются мощными ингибиторами метаболизма, проявляют индуцирующие свойства их в сочетании с половыми гормонами. Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum Perforatum*), также могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению их эффективности и изменению характера кровотечений. В клинических исследованиях комбинированного применения омбитасвира / паритапревира / ритонавира и дасабувира с рибавирином или без него увеличение активности АЛТ более чем в пять раз относительно верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще встречалось у пациенток, которые получали лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол. У женщин, принимавших иные типы эстрогенов, отличные от этинилэстрадиола (такие как эстрадиол, эстриол и конъюгированные эстрогены), увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было сходным с показателем активности АЛТ у женщин, которые не принимали эстрогенсодержащие препараты. Однако в связи с ограниченным числом женщин, принимавших другие указанные типы эстрогенов, следует с осторожностью принимать данные препараты одновременно с комбинированным режимом применения омбитасвира / паритапревира / ритонавира и дасабувира с рибавирином или без него (см. раздел «Особые указания»).

### **Особые указания**

- ЗГТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов необходимо проводить только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее 1 раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «польза-риск», продолжение терапии обосновано только в случае превышения пользы применения препарата над риском.

- Существует ограниченное количество доказательств риска ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого абсолютного риска у молодых женщин соотношение «польза – риск» у них благоприятнее, чем у женщин более старшего возраста.

### *Медицинское обследование/наблюдение*

- Перед началом или возобновлением ЗГТ после ее прерывания необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез, провести общий и гинекологический осмотр (включая обследование органов малого таза и молочных желез). В период терапии 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»). Обследования, 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 противопоказаний и при возникновении следующих состояний:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- возникновение головной боли по типу мигрени;
- беременность.

### *Гиперплазия и рак эндометрия*

- Длительное применение эстрогенов без добавления прогестагенов повышает риск развития гиперплазии и рака эндометрия у женщин с интактной маткой. Имеются сведения о том, что у пациенток, получающих монотерапию эстрогенами, риск развития рака эндометрия повышается в 2–12 раз по сравнению с пациентками, не получающими такое лечение. Эти риски связаны с продолжительностью лечения и дозой эстрогена. После прекращения лечения риск развития рака эндометрия остается повышенным еще как минимум в течение 10 лет.

- У женщин с интактной маткой рекомендуются следующие меры предосторожности:

- Всю суточную дозу необходимо принимать одновременно;
- Пациентка должна быть информирована о необходимости связаться с лечащим врачом в случае начала вагинального кровотечения (данный симптом во всех случаях требует обследования);
- При длительном лечении состояние эндометрия необходимо оценивать хотя бы один раз в год либо назначать прогестагены, сочетать терапию эстрогенами с прогестагенами в течение как минимум 12 дней в месяц.

– В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться кровотечения и мажущие выделения. Если кровотечения или выделения возникают спустя длительное время после начала терапии или сохраняются после ее окончания, необходимо установить причину их появления. Может потребоваться проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественной опухоли.

Монотерапия эстрогенами может привести к предзлокачественной или злокачественной трансформации в оставшихся очагах эндометриоза. При принятии решения в пользу контроля состояния эндометрия, либо в пользу назначения прогестагенов, следует принимать во внимание увеличение риска рака молочной железы при комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами.

#### *Рак молочной железы (РМЖ)*

Результаты клинических исследований указывают на повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ с комбинацией эстроген-прогестаген или ЗГТ только с эстрогеном. Этот риск зависит от продолжительности лечения.

#### Комбинированное лечение эстроген + прогестаген:

- В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) и метаанализе проспективных эпидемиологических исследований последовательно показан повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ с комбинацией эстроген-прогестаген. Этот повышенный риск возникает примерно через 3 (1–4) года применения.

#### Монотерапия эстрогенами:

В исследовании WHI не выявлено повышенного риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию и получавших монотерапию эстрогенами. В наблюдательных исследованиях, как правило, сообщалось о небольшом увеличении риска диагностирования рака молочной железы, который, однако, значительно ниже, чем у пациентов, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами.

Заместительная гормональная терапия может увеличивать маммографическую плотность. Это может усложнять радиологическое обнаружение рака молочной железы. Клинические исследования показали, что вероятность развития увеличенной маммографической плотности была ниже у пациенток, получавших лечение эстриолом, нежели у пациенток, получавших лечение другими эстрогенами.

- У женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами более 5 лет, дополнительный риск развития злокачественной опухоли может сохраняться в течение 10 лет и более.

- При монотерапии эстрогенами любое увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагенами.
- Уровень риска зависит от длительности ЗГТ.
- Результаты большого метаанализа показали, что после прекращения приема ЗГТ дополнительный риск снижается.

#### *Рак яичников*

- Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочной железы. Длительная монотерапия эстрогенами (по крайней мере, 5 лет применения) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований, включая WHI, свидетельствуют о том, что комбинированная ЗГТ может повышать риск рака яичников сходным образом либо незначительно.

#### *Венозные тромбоэмболии (ВТЭ)*

Системная ЗГТ связана с 1,3–3-кратным повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в первую очередь тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие ВТЭ более вероятно в течение первого года ЗГТ, чем в более позднем периоде. В отношении препарата Овестин® подобный риск не известен.

- У пациенток с установленной тромбофилией существует повышенный риск развития ВТЭ. ЗГТ может повысить этот риск и поэтому противопоказана таким пациенткам (см. раздел Противопоказания).

- К общепризнанным факторам риска развития ВТЭ относятся прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение высокой степени ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ), беременность, послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Как и в случае со всеми пациентами в послеоперационном периоде, после хирургического вмешательства необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ. Если рекомендована длительная иммобилизация после плановой операции, необходимо временно прекратить ЗГТ за 4–6 недель до проведения операции. Лечение следует возобновить только после полного восстановления двигательной активности женщины.

- Если препарат Овестин® применяется по показанию в качестве «пред- и послеоперационного лечения», необходимо предусмотреть профилактические меры для предупреждения тромбозов.

- Женщинам, не имеющим в анамнезе ВТЭ, но имеющим родственников первой степени родства с отягощенным анамнезом по тромбозу в молодом возрасте, можно

рекомендовать провести скрининговое обследование на выявление тромбофилических нарушений (скрининг позволяет выявить только часть тромбофилических дефектов, ведущих к тромбофилии). 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.

- В отношении пациенток, уже получающих длительную терапию антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ЗГТ до начала применения заместительной гормональной терапии.

- Если после начала лечения препаратом Овестин® развивается ВТЭ, то лечение препаратом необходимо прекратить. Пациенток следует проинформировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу при обнаружении возможных симптомов тромбозов (например, болезненный отек 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:

- В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено подтверждения повышенного риска развития ишемической болезни сердца у женщин, перенесших гистерэктомию и получавших монотерапию эстрогенами.

#### Комбинированное лечение эстроген + прогестаген:

- Абсолютный риск ИБС несколько увеличивается при ЗГТ комбинированными (эстроген + прогестаген) препаратами у пациенток старше 60 лет.

#### *Ишемический инсульт*

Системная монотерапия эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск не зависит от возраста или времени, прошедшего с начала менопаузы. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом повышается (см. раздел «Нежелательные реакции»).

#### *Одновременное применение препаратов для лечения гепатита С*

Есть данные о повышении уровня активности аланинаминотрансферазы у пациенток,

получавших комбинированную терапию омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром и дасабувиром с рибавирином или без него и в сочетании с эстрогеном.

#### *Другие состояния*

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому пациентки с нарушением функции почек и сердечно-сосудистой недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением врача. Эстриол является слабым антагонистом гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.

- Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией в ходе терапии эстрогенами или заместительной гормональной терапии должны находиться под тщательным наблюдением врача, поскольку на фоне терапии эстрогенами в условиях подобного рода сообщалось о редких случаях значительного повышения триглицеридов в плазме крови, приводящего к развитию панкреатита.

- Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, который оценивается по концентрации белковосвязанного йода, концентрации Т4 (по данным хроматографии или радиоиммунного анализа) или концентрации Т3 (по данным радиоиммунного анализа). Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются. Возможно повышение уровней других связывающих белков в плазме крови, например кортикостероидсвязывающего глобулина, глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных форм гормонов остаются без изменений. Возможно повышение уровней других белков плазмы крови (ангиотензиноген / субстрат ренина, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

- Применение эстриола приводит к небольшому снижению фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Влияние эстриола на другие результаты лабораторных тестов эндокринной системы неизвестно.

- Когнитивная функция на фоне ЗГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске возможной деменции у женщин, начавших комбинированную ЗГТ или монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме после 65 лет.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Препарат Овестин® не влияет на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки, 2 мг.

По 30 таблеток в блистер из ПВХ/А1. По 1 блистеру помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**Условия хранения**

При температуре от 2 °С до 30 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

**Производитель**

Синдеа Фарма, С.Л.

Полигоно Индустриаль Эмилиано

Ревилья Санс, Авенида де Агреда, 31, Ольвега 42110, Сория, Испания

**Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2

Тел.: +7 (495) 969-20-51,

факс: +7 (495) 969-20-53

[ru-info@aspenpharma.eu](mailto:ru-info@aspenpharma.eu)

Специалист по регистрации

ООО «Аспен Хэлс»



Захода К.Е.