

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Орниона®****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Орниона®**Международное непатентованное или группировочное наименование:** эстриол**Лекарственная форма:** крем вагинальный**Состав**

1 г крема содержит:

действующее вещество: эстриол – 1,0 мг;*вспомогательные вещества:* глицерол (глицерин) – 120,0 мг; стеариловый спирт – 88,4 мг; спирт этиловый 95 % (этанол 95 %) – 50,0 мг; цетиловый спирт – 36,7 мг; макрогола 25 цетостеариловый эфир – 32,4 мг; цетилпальмитат – 15,0 мг; сорбитана стеарат – 7,6 мг; молочная кислота (в пересчете на 100 %) – 4,0 мг; натрия гидроксид – 1,2 мг; хлоргексидина дигидрохлорид (хлоргексидина гидрохлорид) – 0,1 мг; вода очищенная – до 1,0 г.**Описание**

Однородный крем белого или почти белого цвета со слабым характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Эстроген.

Код АТХ

G03CA04

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата Орниона® является эстриол – аналог естественного женского гормона эстриола. Он восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективно применение эстриола в лечении мочеполовых расстройств. В случае атрофии слизистой оболочки нижних отделов урогенитального тракта эстриол способствует нормализации эпителия мочевыводящих и половых путей и способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического pH во влагалище. 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 коротким периодом действия (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».

Фармакокинетика

Абсорбция

При интравагинальном применении эстриола обеспечивается оптимальная биодоступность в месте действия. Эстриол всасывается и попадает в общий кровоток, что проявляется быстрым увеличением концентрации несвязанного эстриола в плазме.

После интравагинального введения в дозе 0,5 мг максимальная концентрация эстриола (100 пг/мл) в плазме наблюдается через 1-2 ч после введения.

Распределение

В плазме 90 % эстриола связывается с альбумином. В отличие от других эстрогенов практически не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны.

Метаболизм

Метаболизм эстриола заключается в основном в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояние при кишечно-печеночной рециркуляции.

Выведение

Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном, выводится почками в связанном виде. Только небольшая часть (2 %) выводится через кишечник, в основном, в виде несвязанного эстриола. Период полувыведения эстриола составляет примерно 6-9 часов.

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;
- как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка.

Противопоказания

- гиперчувствительность к эстриолу и/или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- диагностированный, в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные эстрогенозависимые 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 и т. д.);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения; или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия);
- заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- порфирия;
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Под тщательным наблюдением врача эстриол следует применять при наличии, в том числе в анамнезе, любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов

риска:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- 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;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлипотеинемия;
- панкреатит.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Орниона® при беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Орниона® в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и режим дозирования

Интравагинально, вечером перед сном.

Крем следует вводить глубоко во влагалище при помощи калиброванного аппликатора. Одна доза (при заполнении аппликатора до кольцевой метки) содержит 0,5 г крема Орниона®, что соответствует 0,5 мг эстриола.

При лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе

По 0,5 мг (одно интравагинальное введение крема) в сутки ежедневно в течение первых недель (максимально до 4-х недель), затем постепенно снижают дозу, основываясь на динамике симптомов, по 0,5 мг (одно интравагинальное введение крема) – 2 раза в неделю.

Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом

По 0,5 мг (одно интравагинальное введение крема) в сутки в течение 2 недель до операции; по 0,5 мг (одно интравагинальное введение крема) 2 раза в неделю в течение 2 недель после операции.

Как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка

По 0,5 мг (одно интравагинальное введение крема) через день в течение 1 недели перед взятием следующего мазка.

В случае пропуска необходимо ввести крем сразу же, как только пациентка вспомнит об этом (не должны вводиться две дозы крема в день), в дальнейшем введение препарата Орниона® проводят в соответствии с обычным режимом дозирования.

Для терапии симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка

времени.

У женщин, не получающих ЗГТ, или женщин, которые переводятся с непрерывного режима комбинированным препаратом для ЗГТ, применение препарата Орниона® можно начинать в любой нужный день. При переходе с циклического или непрерывного последовательного режима ЗГТ, введение крема следует начинать на следующий день после завершения предыдущего цикла ЗГТ.

Указания по использованию

Пациентке следует:

- отвинтить колпачок с тубы, перевернуть его и острым наконечником открыть тубу;
- навинтить аппликатор на тубу;
- сдавить тубу так, чтобы аппликатор заполнился кремом до остановки поршня;
- отвинтить аппликатор с тубы и закрыть тубу колпачком;
- лежа на спине, ввести аппликатор глубоко во влагалище и плавно вытолкнуть поршнем все содержимое аппликатора;
- после использования аппликатора извлечь поршень из корпуса и вымыть поршень и корпус аппликатора теплой водой с мылом. Не использовать для этой цели синтетические моющие средства. После мытья ополоснуть аппликатор теплой чистой кипяченой водой.

Не помещать аппликатор в горячую воду или кипяток!

Побочное действие

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

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

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

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

доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, т.е. рак эндометрия и молочных желез (дополнительную информацию см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов:

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»).

Нарушения со стороны сердца:

инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны нервной системы:

инсульт.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

желчекаменная болезнь.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

хлоазма, многоформная эритема, узелковая эритема, геморрагическая пурпура.

Психические расстройства:

возможная деменция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:
повышение либидо.

Передозировка

При интравагинальном введении вероятность передозировки крема мала.

Симптомы

При случайном приеме внутрь возможны: тошнота, рвота, вагинальные кровотечения, головная боль.

Лечение

Специфического антидота нет. При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинической практике не отмечено взаимодействия между препаратом Орниона® 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 Р 450, например, такие как противосудорожные средства (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*), также 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

ЗГТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов необходимо проводить только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее одного раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «пользы-риска», продолжение терапии обосновано только в случае превышения пользы применения препарата над риском. Существуют ограниченные доказательства рисков, связанных с 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 после ее прерывания необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез, провести общий и гинекологический осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза). В период терапии рекомендуется проводить периодические медицинские осмотры, частота и характер которых определяется индивидуально. Женщина должна быть проинформирована о необходимости сообщения врачу о возможных изменениях в молочных железах. 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 немедленно 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

Для предупреждения стимуляции эндометрия суточная доза эстриола не должна превышать одно введение (0,5 мг эстриола) в сутки. Не следует применять эту максимальную дозу в течение более 4 недель. В одном эпидемиологическом исследовании было выявлено, что длительный пероральный прием эстриола в низких дозах может повышать риск развития рака эндометрия. Риск возрастает по мере увеличения продолжительности лечения и возвращается к исходным значениям через год после отмены препарата. В основном, возрастает риск возникновения малоинвазивных и высокодифференцированных опухолей. При появлении кровянистых выделений/кровотечений из влагалища необходимо проведение соответствующего обследования. Пациентка должна быть проинформирована о необходимости связаться с лечащим врачом в случае начала кровотечения.

Рак молочной железы

Для женщин с РМЖ в анамнезе перед началом применения препарата требуется консультация онколога и тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ЗГТ.

При длительном проведении ЗГТ увеличивается риск развития РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном и, возможно, монотерапию эстрогеном. У женщин, получающих комбинированную терапию эстроген+прогестаген более 5 лет, отмечено увеличение риска развития РМЖ в 2 раза. При монотерапии эстрогеном увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагеном. Ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии риска развития РМЖ на фоне применения эстриола.

ЗГТ, в частности комбинированными препаратами, может увеличивать плотность маммографических изображений. Это может усложнять радиологическое обнаружение РМЖ.

Рак яичников

Рак яичников развивается значительно реже, чем РМЖ. Длительная монотерапия эстрогеном (по крайней мере, в течение 5-10 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ЗГТ комбинированными препаратами имеет сходный или незначительно меньший риск. Неизвестно, отличается ли риск при длительном приеме низкоактивных эстрогенов (таких, как эстриол) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

ВТЭ

ЗГТ связана с увеличением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1,3-3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года применения ЗГТ, чем в более поздние сроки. У пациенток с подтвержденным тромбофилическим состоянием риск ВТЭ высокий, а ЗГТ может дополнительно его увеличивать. В связи с чем у таких женщин ЗГТ противопоказана.

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), беременность/послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. После любого хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ. В случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно отменить ЗГТ за 4-6 недель до операции

и возобновить только после восстановления полной мобильности женщины.

При отсутствии ВТЭ в анамнезе женщины, но при наличии тромбоза в возрасте менее 50 лет у ближайших родственников, рекомендуется провести скрининговое обследование, предварительно обсудив все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд тромбофилических нарушений). При выявлении нарушения, не соответствующего заболеванию у родственников, либо при обнаружении «тяжелого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ эстриолом противопоказана.

Для женщин, получающих длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ЗГТ.

В случае развития ВЭТ терапию препаратом Орниона® следует немедленно прекратить. Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении возможных признаков тромбоэмболических осложнений (например, отека или болезненности по ходу вены нижней конечности, внезапной боли в груди, одышки и т. д.).

ИБС

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено данных свидетельствующих о том, что ЗГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС и без нее.

Монотерапия эстрогенами

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, у женщин с гистерэктомией в анамнезе риск ИБС при монотерапии эстрогеном не увеличивается. Абсолютный риск ИБС несколько увеличивается при ЗГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами у пациенток старше 60 лет.

Ишемический инсульт

ЗГТ комбинированными препаратами и монотерапия эстрогеном сопряжены с увеличением риска развития ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и временем после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большей степени зависит от возраста, соответственно и общий риск ишемического инсульта на фоне ЗГТ увеличивается с возрастом. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не увеличивается.

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под тщательным врачебным наблюдением.

Эстриол является слабым антагонистом гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.

Необходимо контролировать уровень липидов у пациенток с ранее существовавшей гипертриглицеридемией, потому что в редких случаях ЗГТ эстрогенами вызывала значительное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к развитию панкреатита.

Эстрогены вызывают увеличение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению общего циркулирующего гормона щитовидной железы, измеряемого как общий, связанный с белками йод; концентрации Т₄ (тироксина) или концентрации Т₃ (трийодтиронина).

Также может увеличиваться концентрация других белков плазмы (ангиотензин-ренин-субстрат, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Когнитивная функция на фоне ЗГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске развития деменции у женщин в случае начала ЗГТ комбинированными препаратами или монотерапии эстрогеном в непрерывном режиме после 65 лет.

В состав препарата Орниона® входят цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые

могут вызвать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Применение эстриола не оказывает влияния на координацию движений, концентрацию внимания и на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Крем вагинальный 0,1 %.

10 г, 15 г или 30 г в тубы алюминиевые, укупоренные бушонами полимерными. Каждую тубу вместе с аппликатором и инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А,

г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

или

ЗАО «Алтайвитамины», Россия для АО «ВЕРТЕКС», Россия, г. Санкт-Петербург

Юридический адрес и адрес производства: 659325, Алтайский край, г. Бийск, ул. Заводская, д. 69.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»



С. А. Копатько