МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Регистрационное удостоверение № П N013773/01
Дата регистрации «29» декабря 2009 г.

БЕЗЕН ХЕЛСКЕА СА, Бельгия
Besins Healthcare SA, Belgium
Avenue Louise 287, 1050 Brussels, Belgium
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

Эстрожель®
наименование лекарственного препарата

Гель трансдермальный 0,6 мг/г
лекарственная форма, дозировка

Безен Мэньюфекчуринг Белджиум СА, Бельгия
Лаборатории Безен Интернасьональ САС, Франция
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 180416 2016 г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название Эстрожель	**Торговое название** Эстрожель®
Состав на 100 г геля: *Действующее вещество:* Эстрадиола гемигидрат 60 мг [в пересчете на эстрадиол] *Вспомогательные вещества:* Карбомер (карбопол 980) 0.5 г, троламин (триэтаноламин) 0.5 г, этанол 40 г, вода очищенная q.s. до 100 г.	**Состав** на 1 г геля: *Действующее вещество:* Эстрадиола гемигидрат 0,6 мг [в пересчете на эстрадиол] *Вспомогательные вещества:* Карбомер (карбопол 980) 5,0 мг, троламин (триэтаноламин) 5,0 мг, этанол 400 мг, вода очищенная q.s. до 1 г.
Код АТХ [G03CA03]	**Код АТХ:** G03CA03
Фармакологическое действие Фармакологическое действие обусловлено наличием эстрадиола, являющегося эстрогеном. На фоне лечения препаратом Эстрожель значительно уменьшается выраженность климактерического синдрома	**Фармакологическое действие** ***Фармакодинамика*** Действующее вещество препарата Эстрожель® – 17β-эстрадиол химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу.

95393

Старая редакция	Новая редакция
(в т.ч. "приливов", повышенного потоотделения, сухости слизистой оболочки влагалища, сниженного настроения). Клиническая эффективность препарата Эстрожель при лечении симптомов постменопаузального периода сравнима с таковой при приеме эстрогенов внутрь.	Оказывает эстрогенный эффект на основные органы-мишени: яичники, эндометрий, эпителий влагалища, молочные железы, мочеиспускательный канал, гипотоламус, гипофиз, печень – подобно действию эндогенных эстрогенов в фолликулярной фазе менструального цикла.
Применение препарата способствует снижению концентрации общего холестерина без изменения соотношения холестерин/ЛПВП. Применение препарата тормозит уменьшение плотности костной ткани в период менопаузы.	Восполняет дефицит эстрогенов у женщины в период менопаузы и уменьшает выраженность менопаузальных расстройств, включающих «приливы», повышенное потоотделение ночью, атрофические изменения мочеполовых путей (атрофический вульвовагинит, диспареуния, недержание мочи), психоэмоциональные нарушения.
Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.	Клиническая эффективность препарата Эстрожель® при лечении симптомов менопаузы сравнима с таковой при приеме эстрогенов внутрь.
Фармакокинетика	Эстрадиол способствует снижению концентрации общего холестерина без изменения соотношения холестерин/ЛПВП.
Всасывание и распределение	Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свртывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.
При нанесении геля спирт быстро испаряется, и эстрадиол проникает через кожу, при этом его большая часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожной клетчатке и высвобождается в системный кровоток постепенно.	Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, связанную с естественной менопаузой или овариэктомией.
Максимальной концентрации в крови достигает через 3-4 часа, биодоступность - 82%.	Дефицит эстрогенов в период постменопаузы ассоциируется со снижением минеральной плотности костной массы (МПКМ). Эффект
Метаболизм и выведение	
При наружном применении эстрадиол не подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, что	

Старая редакция	Новая редакция
обеспечивает более высокую концентрацию эстрадиола в плазме крови по сравнению с пероральными формами. Метаболизм и выведение эстрадиола при применении препарата Эстрожель соответствует биотрансформации и выведению естественных эстрогенов.	эстрогенов на МПКМ является дозозависимым и продолжается, по-видимому, до тех пор, пока проводится заместительная гормональная терапия (ЗГТ). После отмены ЗГТ МПКМ начинает снижаться с такой же скоростью, как и до начала ее проведения. Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Инициативы здоровья женщин» (WHI) и мета-анализ клинических исследований показали, что ЗГТ только эстрогенами или эстрогенами в сочетании с гестагенами у здоровых женщин в период постменопаузы снижает риск переломов бедра, позвоночника и других остеопоротических переломов. Имеются также ограниченные данные о том, что ЗГТ может предотвратить переломы костей у женщин с низкой МПКТ и /или установленным остеопорозом. ***Фармакокинетика*** *Абсорбция и распределение* При местном применении геля на большой поверхности кожи спирт испаряется и примерно 10% эстрадиола всасывается через кожу в сосудистую систему, независимо от возраста пациентки. Ежедневное применение 2,5 г или 5 г препарата Эстрожель® на площади 400-750 $см^2$ приводит к постепенному увеличению концентрации эстрадиола и эстрона и обеспечивает их равновесную концентрацию в плазме крови примерно через 3-5 дней в соотношении, характерном для начала середины

Старая редакция	Новая редакция
	фолликулярной фазы менструального цикла. При применении препарата Эстрожель® у 17 женщин в постменопаузе 1 раз в сутки путем нанесения на заднюю поверхность одной руки от запястья до плеча в течение 14 дней максимальная концентрация (C_{max}) эстрадиола и эстрона в плазме крови на 12 день применения составила 117 пг/мл и 128 пг/мл, соответственно. Средняя концентрация эстрадиола и эстрона в плазме крови за 24-часовой интервал времени после применения 2,5 г препарата Эстрожель® на 12 день введения составила 76,8 пг/мл и 95,7 пг/мл, соответственно. *Метаболизм и выведение* Эстрадиол метаболизируется, в основном, в печени до эстриола, эстрона и их конъюгированных метаболитов (глюкуронидов, сульфатов). Эти метаболиты подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции. После прекращения лечения, концентрация эстрадиола возвращается к исходному уровню примерно через 76 ч.
Показания к применению - устранение симптомов климактерического синдрома, в т.ч. при искусственной менопаузе; - профилактика и лечение постменопаузального остеопороза.	**Показания к применению** • Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогенов; лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или хирургической менопаузой. • Профилактика остеопороза в период постменопаузы у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к другим препаратам для профилактики остеопороза

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Инсульт (геморрагический или ишемический); • Тромбоэмболии или острый тромбофлебит; • Маточные кровотечения неясной этиологии; • Эстрогензависимые злокачественные новообразования или подозрение на них; • Злокачественные и доброкачественные опухоли гипофиза; • Тяжелые заболевания печени, опухоли печени; желтуха; • Почечная недостаточность; • Синдром Дубина-Джонсона; • Синдром Ротора; • Беременность, период грудного вскармливания; • Гиперчувствительность к компонентам препарата.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к эстрадиолу и/или любому из вспомогательных веществ препарата. • Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе). • Диагностированные, подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли половых органов (например, рак эндометрия) или наличие их в анамнезе. • Кровотечения из половых путей неясной этиологии. • Нелеченая гиперплазия эндометрия. • Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S). • Венозные тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии). • Активные или недавно перенесенные артериальные тромбоэмболические заболевания (в том числе, стенокардия, инфаркт миокарда). • Врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора). • Доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. • Холестатическая желтуха или

Старая редакция	Новая редакция
	выраженный холестатический зуд (в том числе во время предшествующей беременности или на фоне приема половых гормонов). • Острое заболевание печени или наличие заболевания печени в анамнезе, если результаты функциональных проб печени не вернулись к норме. • Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «**Применение при беременности и период грудного вскармливания**»). • Порфирия.
С осторожностью Следует назначать больным с ишемической болезнью сердца, недостаточностью кровообращения; сахарным диабетом, мигренью, бронхиальной астмой, воспалительными заболеваниями женских половых органов, эпилепсией, тяжелой формой артериальной гипертензии; нарушениями функции печени, указаниями в анамнезе на тромбофлебиты, тромбозы или тромбоэмболии на фоне приема эстрогенов; семейной гиперлипопротеинемией, панкреатитом, эндометриозом, заболеваниями желчного пузыря в анамнезе (особенно холелитиаз), желтухой в анамнезе (в т.ч. во время предшествующей беременности), печеночной порфирией, лейомиомой, гиперкальциемией, ассоциированной с костными метастазами рака молочной железы.	**С осторожностью** следует применять препарат Эстрожель® при таких заболеваниях и состояниях, как: миома матки; эндометриоз; гиперплазия эндометрия в анамнезе; наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (рак молочной железы у родственников первой линии родства); наличие факторов риска тромбоэмболических расстройств; артериальная гипертензия; заболевания печени (в том числе, аденома печени) при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания желчного пузыря (в том числе холелитиаз); сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз, хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца (ИБС); серповидно-клеточная анемия; хлоазма в

Старая редакция	Новая редакция
	анамнезе; гипертриглицеридемия в анамнезе; панкреатит; наследственный ангионевротический отек. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.
Беременность и период грудного вскармливания Препарат противопоказан к применению во время беременности и период кормления грудью.	**Применение при беременности и период грудного вскармливания** Препарат Эстрожель® противопоказан к применению во время беременности. Если во время применения препарата наступает беременность, лечение следует немедленно прекратить. Результаты большинства эпидемиологических исследований, касающихся случайного воздействия эстрогенов на плод, не указывают на наличие тератогенного или фетотоксического эффекта. Препарат Эстрожель® противопоказан к применению в период грудного вскармливания.
Способ применения и дозы Эстрожель назначают наружно, непрерывно или циклами. Дозы и длительность терапии устанавливают индивидуально. 1 доза аппликатора соответствует 2,5 г геля и содержит 1,5 мг эстрадиола. 1 дозу аппликатора или 2,5 г геля наносят тонким слоем на кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий до полного всасывания 1 раз в день. Площадь нанесения должна быть не менее площади 2 ладоней. Нанесение	**Способ применения и дозы** Препарат Эстрожель® назначают наружно, непрерывно или циклами. Дозу и длительность терапии устанавливают индивидуально. Обычно, начальная доза препарата составляет 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5 мг эстрадиола. У большинства пациенток эта доза является эффективной для облегчения симптомов менопаузы. Если после одного месяца терапии эффективность не достигнута,

Старая редакция	Новая редакция
считается правильным и эффективным, если гель всасывается полностью в течение 2-3 минут. Если липкая консистенция сохраняется более 5 минут после нанесения, значит гелем покрыта слишком маленькая поверхность кожи.	возможно увеличение суточной дозы препарата до максимальной - 5 г геля, что соответствует 3,0 мг эстрадиола. Для начала и продолжения терапии менопаузальных симптомов следует применять минимальную эффективную дозу на протяжении минимального периода времени. *Профилактика остеопороза у женщин в период постменопаузы* Минимальная эффективная доза у большинства пациенток составляет 2,5 г препарата Эстрожель® 1 раз в день. При применении препарата в форме выпуска «туба» для определения суточной дозы используют пластмассовый аппликатор-дозатор: 1 доза аппликатора соответствует 2,5 г геля (что соответствует 1,5 мг эстрадиола). При применении препарата в форме выпуска «флакон» при одном нажатии на помпу-дозатор высвобождается 1,25 г геля (что соответствует 0,75 мг эстрадиола), равное половине суточной дозы. Средняя суточная доза препарата составляет 2,5 г геля (2 нажатия на помпу-дозатор). *Применение препарата в форме выпуска «туба»:* следует открыть тубу и проткнуть металлическую перепонку тубы с помощью маленького пробойника, который находится в верхней части крышки тубы. Необходимая доза извлекается из тубы по линейке аппликатора. 1 доза соответствует столбику извлеченного

Старая редакция	Новая редакция
	геля с диаметром, соответствующим диаметру выходного отверстия тубы, длина которого совпадает с углублением на линейке аппликатора. Углубление имеет черточку, которая позволяет разделить суточную дозу пополам. Одна туба с гелем рассчитана на 30 доз. *Применение препарата в форме выпуска «флакон»*: необходимо снять колпачок с флакона и сильно нажать на помпу-дозатор, подставив другую руку для сбора геля. Доза, которая высвобождается при первом нажатии, может быть неточной. Ее рекомендуется выбросить. Флакон рассчитан на 64 нажатия. После 64 нажатий количество геля, которое высвобождается при одном нажатии, может быть меньше, чем нужно. Поэтому не рекомендуется использовать флакон после 64 нажатий на помпу-дозатор. Применение препарата Эстрожель® без добавления гестагена возможно только у пациенток с удаленной маткой. Пациенткам с интактной (неудаленнной) маткой во время лечения препаратом Эстрожель® рекомендуется назначать гестаген. *В период менопаузального перехода* лечение должно проводиться как минимум в течение 3-х недель подряд, затем должен следовать перерыв в 1 неделю, одновременно перорально назначают гестаген в течение 12 - 14 последних дней месяца. *В период перименопаузы* лечение можно

Старая редакция	Новая редакция
	проводить с 1 по 25 день месяца одновременно с пероральным приемом гестагена. Во время недельного перерыва могут возникнуть менструальноподобные кровотечения, обусловленные снижением содержания половых гормонов. Рекомендуется применение только тех гестагенов, прием которых разрешен одновременно с эстрогенами. *В период постменопаузы* лечение эстрогенами в сочетании с гестагенами проводится в постоянном режиме. Длительная монотерапия эстрогенами показана у женщин после гистерэктомии. У женщин, перенесших гистерэктомию, добавление гестагена при отсутствии в анамнезе эндометриоза не рекомендуется. В зависимости от клинической симптоматики после 2-3 циклов лечения проводится коррекция дозы, а именно: - при появлении симптомов гиперэстрогении, таких как чувство напряжения в молочных железах, чувство переполнения в области живота и таза, чувство тревоги, нервозность, агрессивность, необходимо снижение дозы; - при симптомах гипоэстрогении, таких как сохраняющиеся «приливы», сухость слизистой оболочки влагалища, головная боль, нарушения сна, астения, склонность к депрессии, доза должна быть увеличена. У женщин, не применявших ранее препараты для ЗГТ, и у женщин, переходящих на препарат Эстрожель® с комбинированного препарата для ЗГТ с непрерывным режимом

Старая редакция	Новая редакция
	приема, лечение препаратом Эстрожель® можно начинать в любой удобный для пациентки день. У женщин, переходящих на препарат Эстрожель® с непрерывной последовательной схемы ЗГТ, лечение следует начинать после завершения предыдущей схемы. Если пациентка забыла нанести гель, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента нанесения препарата. Если прошло более 12 часов, то нанесение препарата Эстрожель® стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата (пропущенные дозы) могут возникнуть «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. *Способ применения* Гель наносится пациентками самостоятельно тонким слоем на чистую, сухую кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий до полного всасывания. Площадь нанесения должна быть не менее площади 2 ладоней. Не следует массировать место нанесения геля. Необходимо избегать попадания геля на молочные железы и слизистую оболочку вульвы и влагалища. Нанесение считается правильным и эффективным, если гель всасывается полностью в течение 2-3 минут. Если липкая консистенция сохраняется более 5 минут после нанесения, значит гелем покрыта слишком маленькая поверхность

Старая редакция	Новая редакция
	кожи. Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля.

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>Побочное действие
Со стороны центральной нервной системы: головная боль, мигрень, перемены настроения, головокружение.
Со стороны половой системы: болезненность, чувствительность и увеличение размеров молочных желез, аменорея, кровотечения «прорыва», меноррагия, межменструальные «мажущие» влагалищные выделения, опухоль молочных желез, повышение либидо.
Со стороны желудочно-кишечного тракта</td><td>Побочное действие
В представленной ниже таблице описаны возможные побочные эффекты при проведении ЗГТ:
<table>
<tr><th>Система органов</th><th>Частые
>1/100; <1/10</th><th>Нечастые
>1/1000; <1/100</th><th>Редкие
>1/10000; <1/1000</th></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны иммунной системы</td><td></td><td></td><td>Анафилактические реакции (у женщин с аллергическими реакциями в анамнезе)</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</td><td></td><td></td><td>Нарушение толерантности к глюкозе</td></tr>
<tr><td>Нарушения психики</td><td></td><td>Депрессия, перепады настроения</td><td>Изменение либидо</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны нервной системы</td><td>Головная боль</td><td>Мигрень, головокружение</td><td>Обострение эпилепсии</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны сосудов</td><td></td><td>Венозная тромбоэмболия</td><td>Повышение артериального давления</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

95393

П N013773/01-180416

Старая редакция	Новая редакция			
встречаются крайне редко, так как отсутствует эффект «первичного прохождения» через печень: диспепсические расстройства, спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ (в т.ч. кишечная или желчная колика), боль в эпигастрии, холестатическая желтуха, холелитиаз, метеоризм, анорексия, тошнота, рвота (главным образом центрального генеза, в основном при применении больших доз), диарея, обструкция желчного пузыря, гепатит, панкреатит.	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боль в животе	Метеоризм, рвота	
	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Отклонения от нормы показателей функциональных проб печени
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд	Обесцвечивание кожи, акне
	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Отек молочных желез, боль в молочных железах, увеличение молочных желез, дисменорея, менорргия,	Доброкачественные опухоли молочных желез, увеличение размеров матки, миома матки, вагинит, вагинальный кандидоз	Галакторея

953993

П N013773/01-180416

Старая редакция	Новая редакция				
Местные реакции: раздражение и гиперемия кожи		метроррагия, лейкорея, гиперплазия эндометрия			
	Общие расстройства	Изменение массы тела (снижение или увеличение), Задержка жидкости с периферическими отеками	Астения		

95393

П N013773/01-180416

Старая редакция	Новая редакция
Прочие: периферические отеки, изменение массы тела, повышение артериального давления, аллергические кожные реакции (крапивница, зуд), тромбоэмболия, контактный дерматит, непереносимость контактных линз. Побочные эффекты, как правило, выражены слабо, отмечаются преимущественно в первые месяцы терапии и очень редко приводят к отмене препарата.	Другие побочные реакции, выявленные на фоне терапии эстроген-гестагенными препаратами: - заболевания желчного пузыря; - со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, тромбоцитопеническая пурпура; - повышение риска развития деменции в возрасте старше 65. ***Риск рака молочной железы*** • У женщин, применяющих комбинированные эстроген-гестагенные препараты свыше 5 лет, отмечается возрастание риска диагностирования рака молочной железы в 2 раза. • При проведении ЗГТ только эстрогенами риск развития рака молочной железы значительно ниже, чем при проведении ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами. • Величина риска развития рака молочной железы зависит от длительности ЗГТ. ***Риск рака эндометрия*** *У женщин в постменопаузе с интактной маткой* Частота развития рака эндометрия составляет около 5 случаев на каждые 1000 женщин с интактной маткой, которым не проводится ЗГТ. У женщин с

Старая редакция	Новая редакция
	интактной маткой проведение ЗГТ только эстрогенами не рекомендуется, поскольку это увеличивает риск развития рака эндометрия. В зависимости от длительности применения только эстрогена и его дозы, увеличение риска рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях варьировало от 5 до 55 дополнительные случаев, диагностированных у каждых 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет. Добавление гестагена в течение, по крайней мере, 12 дней цикла к терапии только эстрогеном может предотвратить этот повышенный риск. В исследовании WHI при проведении ЗГТ (последовательной или непрерывной) комбинированными эстроген-гестагенными препаратами в течение пяти лет не выявлено увеличения риска рака эндометрия (РР 1,0 (0,8-1,2)). ***Рак яичников*** Длительное проведение ЗГТ только эстрогенами и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами было связано с небольшим увеличением риска развития рака яичников. В исследовании WHI при проведении ЗГТ в течение пяти лет выявлен 1 дополнительный случай рака яичников на 2500 женщин. ***Риск венозной тромбоэмболии*** У женщин, получающих ЗГТ, наблюдается увеличение риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в

Старая редакция	Новая редакция
	частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ, в 1,3-3 раза. Вероятность развития ВТЭ более высока в первый год ЗГТ, чем в последующие годы.
Передозировка Симптомы: тошнота, рвота, в некоторых случаях - метроррагия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.	**Передозировка** Боль в молочных железах или избыточная продукция секрета шейки матки могут свидетельствовать о слишком высокой дозе препарата. О симптомах острой передозировки не сообщалось. *Симптомами передозировки* эстрогенов могут быть тошнота и кровотечение «отмены». Лечение: специфического антидота нет; необходима отмена препарата, симптоматическая терапия.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Эстрогены могут снижать эффект непрямых антикоагулянтов, гипотензивных и гипогликемических препаратов (может потребоваться коррекция режима дозирования). Повышает эффективность гиполипидемических лекарственных средств. При одновременном применении эстрогенов и лекарственных средств, индуцирующих микросомальные ферменты печени (барбитуратов, карбамазепина, гризеофульвина и	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Применение препарата Эстрожель® совместно с поверхностно-активными веществами (например, натрия лаурилсульфатом) или другими веществами, изменяющими структуру или барьерную функцию кожи, может снизить его эффективность. Поэтому необходимо избегать совместного применения препарата с сильными моющими средствами и детергентами (например, содержащими бензалкония или бензетония хлорид), средствами ухода за

Старая редакция	Новая редакция
рифампицина) возможно снижение концентрации эстрадиола в плазме. Ослабляет эффекты мужских половых гормонов, диуретических лекарственных средств. Анксиолитические лекарственные средства (транквилизаторы), наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии ускоряют метаболизм эстрадиола. Концентрация в плазме уменьшается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков (ампициллин, рифампицин), что связано с изменением микрофлоры в кишечнике. Фолиевая кислота и препараты гормонов щитовидной железы усиливают действие эстрадиола.	кожей с высоким содержанием алкоголя (вяжущими, солнцезащитными) и кератолитическими средствами (например, салициловой или молочной кислотой). Следует избегать применения любых сопутствующих лекарственных средств, оказывающих повреждающее действие на кожу (например, цитотоксических). Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени, такими как противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин); некоторыми антибиотиками и противовирусными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный. Ритонавир и нелфинавир, известные также как сильные ингибиторы, при совместном применении с половыми гормонами, напротив, проявляют индуцирующие свойства. При трансдермальном применении удается избежать эффекта «первичного» прохождения через печень, таким образом, эффект от препаратов для ЗГТ при трансдермальном нанесении эстрогенов, возможно, в меньшей степени, чем при пероральном применении, зависит от действия индукторов микросомальных ферментов

Старая редакция	Новая редакция
	печени. Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном применении с транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, Концентрация эстрадиола в плазме крови также снижается при одновременном применении с некоторыми антибиотиками (пенициллинами и тетрациклинами). Действие эстрадиола усиливается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов гормонов щитовидной железы. В клинической практике усиленный метаболизм эстрогенов может вести к ослаблению эффекта и изменениям характера маточных кровотечений. Эстрадиол: - повышает эффективность гиполипидемических средств; - ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.
Особые указания Перед началом лечения необходимо провести гинекологическое обследование, а при длительной терапии проводить его не менее 1 раза в год. Лечение эстрадиолом целесообразно сочетать с гестагенами по рекомендации врача. Избегать попадания геля на молочные	**Особые указания** При лечении симптомов постменопаузы ЗГТ следует начинать только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Следует, по меньшей мере, один раз в год проводить детальную оценку рисков и пользы и назначать ЗГТ лишь в том случае, если польза

Старая редакция	Новая редакция
железы, слизистую оболочку вульвы и влагалища. Длительное лечение эстрадиолом увеличивает риск развития рака молочной железы и эндометрия (зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена). Гиперплазия (атипическая или железистая) часто предшествует раку эндометрия. Комбинация эстрогенов с гестагеном оказывает защитное действие на эндометрий. Лечение следует прекратить за 4-6 нед до планируемого хирургического лечения. Не является контрацептивом и не предохраняет от беременности. При появлении нерегулярных менструальных выделений на фоне лечения (у женщин с интактной маткой) необходимо проведение диагностического выскабливания для исключения злокачественного новообразования матки. Применение эстрадиола следует немедленно прекратить в случае тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии др. локализации, появления желтухи, усиления или появления ранее не существовавших мигренеподобных болей, внезапного нарушения зрения, значительного повышения артериального давления. Необходимо систематически проводить контроль функции печени и артериального давления, концентрации глюкозы в крови при сахарном диабете. **Применение препарата Эстрожель должно**	превышает риск. Данные относительно рисков, связанных с проведением ЗГТ для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, учитывая низкий абсолютный риск ЗГТ у женщин молодого возраста, соотношение пользы и рисков у таких женщин, возможно, более благоприятно, чем у женщин старшего возраста. Перед началом или повторным назначением ЗГТ необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Следует провести медицинское обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата (включая обследование органов малого таза и молочных желез). В процессе лечения рекомендуется проводить периодическое обследование. Частота и методы, входящие в него, определяются для каждого конкретного случая индивидуально. Исследования, включая маммографию, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптироваться к индивидуальным клиническим потребностям каждого отдельного случая. Во время приема пациенткой препаратов для ЗГТ должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии.

Старая редакция	Новая редакция
производиться: • самой женщиной, утром или вечером, предпочтительно на чистую кожу.	***Состояния, которые требуют наблюдения*** Если любое из нижеперечисленных состояний присутствуют, встречались ранее и/или обострялись во время беременности или предшествующей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти состояния могут, в редких случаях, рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом Эстрожель®, в частности: • миома матки или эндометриоз; • факторы риска развития тромбоэмболических заболеваний; • факторы риска эстрогензависимых опухолей (наличие родственников первой линии родства с раком молочной железы); • артериальная гипертензия; • заболевания печени (например, аденома печени); • сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии; • холелитиаз; • мигрень и/или сильная головная боль; • системная красная волчанка; • гиперплазия эндометрия в анамнезе; • эпилепсия; • бронхиальная астма; • отосклероз; • наследственный ангионевротический

Старая редакция	Новая редакция
	отек. ***Причины для немедленного прекращения терапии*** Терапия должна быть прекращена в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: • желтуха или ухудшение функции печени; • выраженное повышение артериального давления; • вновь возникшие приступы мигренеподобной головной боли; • беременность. ***Гиперплазия и рак эндометрия*** У женщин с интактной маткой риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. По имеющимся данным, риск развития рака эндометрия у женщин, применяющих только эстрогены, возрастает в 2-12 раз в сравнении с женщинами, не применяющими эстрогены, в зависимости от длительности лечения и дозы эстрогенов. После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться на протяжении как минимум 10 лет. Добавление гестагена в последние 12 дней месяца/28 дней цикла или непрерывная комбинированная эстроген-гестагенная терапия у женщин с неудаленной маткой снижает

Старая редакция	Новая редакция
	повышенный риск развития гиперплазии и рака эндометрия, ассоциированный с ЗГТ только эстрогенами. В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения появляются после некоторого периода лечения или продолжаются после отмены лечения, необходимо провести обследование для выявления причин их возникновения, включая биопсию эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия. Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, может приводить к предраковой или злокачественной трансформации остаточных очагов эндометриоза. Таким образом, у женщин, перенесших гистерэктомию в связи с эндометриозом, следует предусмотреть добавление гестагена к заместительной терапии эстрогенами с целью профилактики рака эндометрия, если известно, что у них имеются резидуальные очаги эндометриоза. ***Рак молочной железы*** Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные

Старая редакция	Новая редакция
	препараты и, возможно, также препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ. *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген* В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию и применяющих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген. В наблюдательных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска диагностирования рака молочной железы, который существенно ниже, чем у женщин, применяющих комбинированные эстроген-гестагенные препараты. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ* В исследовании WHI и в эпидемиологических исследованиях получены совпадающие данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ; повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 года лечения. Дополнительный риск начинает проявляться после нескольких лет лечения, но возвращается к исходному

Старая редакция	Новая редакция
	уровню в течение нескольких (не более пяти) лет после прекращения лечения. ЗГТ, в частности, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, приводит к повышению плотности маммографических изображений, что может препятствовать рентгенологическому выявлению рака молочной железы. ***Рак яичников*** Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы. Длительное (не менее 5-10 лет) применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, ассоциируется с некоторым увеличением риска развития рака яичников. В некоторых исследованиях, включая исследование WHI, выявлено, что длительное применение комбинированных препаратов для ЗГТ может обусловливать аналогичный или еще менее существенный риск. ***Венозная тромбоэмболия*** У женщин, получавших ЗГТ, наблюдается увеличение риска развития ВТЭ, в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ, в 1,3-3 раза. Вероятность развития ВТЭ более высока в первый год ЗГТ, чем в последующие годы. Пациентки с известными

Старая редакция	Новая редакция
	тромбофилическими расстройствами могут иметь повышенный риск развития ВТЭ, и ЗГТ может его дополнительно повысить. Поэтому проведение ЗГТ у таких пациенток противопоказано. Основные факторы риска развития ВТЭ: индивидуальный или семейный анамнез, применение эстрогенов, пожилой возраст, серьезные операции, длительная иммобилизация, выраженное ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), беременность и послеродовый период, системная красная волчанка, злокачественные новообразования. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Риск ВТЭ повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Прием препаратов для ЗГТ должен быть прекращен за 4-6 недель до планируемых хирургических операций на органах брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности. Женщинам, не имеющим ВТЭ в анамнезе, но имеющим родственников первой линии родства, перенесших тромбозы в молодом возрасте, скрининг можно предложить после подробного

Старая редакция	Новая редакция
	обсуждения его ограничений (при скрининге выявляются лишь некоторые тромбофилические расстройства). Если у пациентки выявляется тромбофилическое расстройство, проявлявшееся тромбозами у членов семьи, а также при наличии «тяжелых» дефектов (таких как дефицит антитромбина, протеина S или протеина С, или комбинации дефектов), проведение ЗГТ противопоказано. У женщин, уже получающих постоянное лечение антикоагулянтами, требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска ЗГТ. Если после начала лечения развивается ВТЭ, препарат следует отменить. Пациенткам следует указать на необходимость немедленно связаться с врачом при появлении потенциальных симптомов тромбоэмболии (болезненность и/или отечность нижней конечности, внезапные боли в грудной клетке, одышка). ***Ишемическая болезнь сердца*** В рандомизированных контролируемых исследованиях не получены данные о профилактическом эффекте в отношении инфаркта миокарда у женщин с или без ИБС, получавших ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами или только эстрогенами. *Применение препаратов для ЗГТ,*

Старая редакция	Новая редакция
	содержащих только эстроген В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено данных о повышении риска ИБС у пациенток, перенесших гистерэктомию и получающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ* При применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ отмечается небольшое увеличение относительного риска ИБС. Поскольку исходный абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов в сочетании с гестагенами, у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, крайне мало, однако увеличивается с возрастом. ***Ишемический инсульт*** ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами и только эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта почти в 1,5 раза. Относительный риск не меняется с возрастом и в зависимости от времени, прошедшего после наступления менопаузы. Однако, поскольку исходный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет увеличиваться с возрастом.

Старая редакция	Новая редакция
	Другие состояния • Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациентки с сердечной или почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача. • Необходимо тщательное наблюдение при проведении ЗГТ у женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе, поскольку при этом состоянии на фоне терапии эстрогенами описаны редкие случаи резкого повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, приводящие к развитию панкреатита. • Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к увеличению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы. Концентрации свободных Т3 и Т4 не изменяются. Может увеличиться содержание других белков, например, кортикостероид-связывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, что может приводить, соответственно, к увеличению общей концентрации циркулирующих глюкокортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологических активных гормонов не изменяются. Возможно также увеличение содержания других белков плазмы крови (ангиотензиногена (субстрата ренина), альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина).

Старая редакция	Новая редакция
	Хлоазма В некоторых случаях может развиваться хлоазма, в особенности у женщин, имеющих в анамнезе хлоазму во время беременности. Женщинам, имеющим склонность к развитию хлоазмы, на фоне применения ЗГТ следует свести к минимуму воздействие солнечного или ультрафиолетового облучения. ***Влияние на когнитивную функцию*** ЗГТ не влияет на улучшение когнитивной функции. В исследовании WHI показана тенденция к возможному увеличению риска развития деменции у женщин, которые начали длительную ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами или только эстрогенами в возрасте старше 65 лет. **Применение препарата Эстрожель® должно производиться:** • самой женщиной, • утром или вечером, на чистую кожу. Препарат Эстрожель® не оставляет пятен.
	Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Влияние эстрогенов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось.
Форма выпуска Гель трансдермальный 0,6 мг/г По 80 г препарата в алюминиевую тубу с лакированной внутренней поверхностью с	**Форма выпуска** Гель трансдермальный 0,6 мг/г По 80 г геля в пластиковый флакон с помпой-дозатором, снабженный

Старая редакция	Новая редакция
защитной мембраной укупоренную навинчиваемым колпачком из полиэтилена высокой плотности. Тубу с инструкцией по применению и аппликатором помещают в пачку из картона.	защитным колпачком. 1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 80 г геля в алюминиевую тубу, укупоренную навинчиваемым колпачком. Тубу с инструкцией по применению и аппликатором-дозатором помещают в пачку из картона.
Название и адреса изготовителя: «Лаборатории Безен Интернасьональ» 13, рю Перье, 92122 Монруж, Франция «Безен Мэньюфекчуринг Белджиум», Гроот-Бийгаарденстраат, 128, 1620 Дрогенбос, Бельгия **Претензии потребителей отправлять по адресу Московского Представительства:** 123557 Москва, Средний Тишинский пер., 28 тел. (495) 980 10 67; факс (495) 980 10 68	**Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** **Безен Хелскеа СА** Авеню Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия **Название и адрес производителя:** **Безен Мэньюфекчуринг Белджиум СА** Гроот - Бийгаарденстраат 128, 1620 Дрогенбос, Бельгия или **Лаборатории Безен Интернасьональ САС** 13, Рю Перье, 92122 Монруж, Франция **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Безен Хелскеа РУС» 123022, Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13 Тел: +7 (495) 980 10 67; Факс: +7 (495) 980 10 68

Специалист отдела регистрации
лекарственных средств
ООО «Безен Хелскеа РУС» Каирова Л.Г.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «БЕЗЕН ХЕЛСКЕА РУС» ОГРН 1077758948310 ИНН 7715681354 г. МОСКВА
BESINS HEALTHCARE
Для регистрации

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4