ЛП-N=(005618)-(РГ-RU) от 06.11.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эстрожель, 0,6 мг/г, гель трансдермальный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстрадиол.

1 г геля содержит эстрадиола гемигидрат 0,62 мг в пересчете на эстрадиол 0,6 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гель трансдермальный.

Бесцветный прозрачный гель с запахом этанола.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Эстрожель показан у взрослых женщин старше 18 лет для:

- менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при симптомах дефицита эстрогенов; лечения климактерического синдрома, связанного с естественной или хирургической менопаузой;
- профилактики остеопороза в период постменопаузы у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к другим препаратам для профилактики остеопороза.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Эстрожель применяется непрерывно или циклами. Дозу и длительность терапии устанавливают индивидуально.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при симптомах дефицита эстрогенов; лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или хирургической менопаузой

Обычно, начальная доза препарата составляет 2,5 г 1 раз в сутки, что соответствует 1,5 мг эстрадиола. У большинства пациенток эта доза является эффективной для облегчения симптомов менопаузы.

Для начала и продолжения терапии менопаузальных симптомов следует применять минимальную эффективную дозу на протяжении минимального периода времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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, возможно увеличение суточной дозы препарата до максимальной – 5 г, что соответствует 3 мг эстрадиола.

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 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.

У женщин, не применявших ранее препараты для МГТ, и у женщин, переходящих на препарат Эстрожель с комбинированного препарата для МГТ с непрерывным режимом приема, лечение препаратом Эстрожель можно начинать в любой удобный для пациентки день. У женщин, переходящих на препарат Эстрожель с непрерывной последовательной схемы МГТ, лечение следует начинать после завершения предыдущей схемы.

Профилактика остеопороза у женщин в период постменопаузы

Минимальная эффективная доза у большинства пациенток составляет 2,5 г 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Опыт применения препарата Эстрожель у женщин пожилого возраста (старше 65 лет) ограничен.

Дети

Показания к применению препарата Эстрожель у детей и подростков отсутствуют.

Способ применения

Препарат Эстрожель применяется наружно.

Гель наносится пациентками самостоятельно тонким слоем на чистую, сухую кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий до полного всасывания.

При применении препарата 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

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.

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 кожи.

Следует вымыть руки сразу же после нанесения геля.

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.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к эстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- 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 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;
- порфирия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

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 анамнезе; гипертриглицеридемия в анамнезе; панкреатит; наследственный ангионевротический отек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При лечении симптомов постменопаузы МГТ 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 МГТ лишь в том случае, если польза превышает риск.

Данные относительно рисков, связанных с проведением МГТ для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, учитывая низкий абсолютный риск МГТ у женщин молодого возраста, соотношение пользы и рисков у таких женщин, возможно, более благоприятно, чем у женщин старшего возраста.

Перед началом или повторным назначением МГТ 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 МГТ должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии.

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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- наследственный ангионевротический 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 повышенный риск развития гиперплазии и рака эндометрия, ассоциированный с МГТ 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 МГТ, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 препараты и, возможно, также препараты для МГТ, содержащие только эстроген; этот риск зависит от длительности применения МГТ.

Применение препаратов для МГТ, содержащих только эстроген

В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию и применяющих препараты для МГТ, 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 МГТ

В исследовании WHI и в эпидемиологических исследованиях получены совпадающие данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для МГТ; повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 года лечения.

Дополнительный риск начинает проявляться после нескольких лет лечения, но возвращается к исходному уровню в течение нескольких (не более пяти) лет после прекращения лечения.

МГТ, 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 МГТ, содержащих только эстроген, ассоциируется с некоторым увеличением риска развития рака яичников. В некоторых исследованиях, включая исследование WHI, выявлено, что длительное применение комбинированных препаратов для МГТ может обусловливать аналогичный или еще менее существенный риск.

Венозная тромбоэмболия

У женщин, получавших МГТ, наблюдается увеличение риска развития ВТЭ, в частности тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, по сравнению с женщинами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

не получавшими МГТ, в 1,3–3 раза. Вероятность развития ВТЭ более высока в первый год МГТ, чем в последующие годы.

Пациентки с известными тромбофилическими расстройствами могут иметь повышенный риск развития ВТЭ, и МГТ может его дополнительно повысить. Поэтому проведение МГТ 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 МГТ 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 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 C, или комбинации дефектов), проведение МГТ противопоказано.

У женщин, уже получающих постоянное лечение антикоагулянтами, требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска МГТ.

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 МГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами или только эстрогенами.

Применение препаратов для МГТ, содержащих только эстроген

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено данных о повышении риска ИБС у пациенток, перенесших гистерэктомию и получающих препараты для МГТ, содержащие только эстроген.

Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для МГТ

При применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для МГТ 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

МГТ 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 МГТ, будет увеличиваться с возрастом.

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 МГТ 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).

Хлоазма

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 МГТ следует свести к минимуму воздействие солнечного или ультрафиолетового облучения.

Влияние на когнитивную функцию

МГТ не влияет на улучшение когнитивной функции. В исследовании WHI показана тенденция к возможному увеличению риска развития деменции у женщин, которые начали длительную МГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами или только эстрогенами в возрасте старше 65 лет.

Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен.

Инструкции по применению препарата

Применение препарата Эстрожель должно проводиться самой женщиной, утром или вечером, на чистую кожу. Препарат Эстрожель не оставляет пятен.

Вспомогательные вещества

Препарат Эстрожель содержит этанол. В каждой дозе 1,25 г препарата содержится 500 мг этанола, что эквивалентно 400 мг/г (40 % м/м). Этанол может вызвать жжение на поврежденной коже.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При трансдермальном применении удается избежать эффекта «первичного» прохождения через печень, таким образом, эффект от препаратов для МГТ при трансдермальном нанесении эстрогенов, возможно, в меньшей степени, чем при пероральном применении, зависит от действия индукторов микросомальных ферментов 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.

Эстрадиол ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

Препарат Эстрожель противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние эстрогенов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось.

4.8 Нежелательные реакции

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при пероральном способе применения препарата, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Табличное резюме нежелательных реакций

Система органов	**Нежелательные реакции**		
	Часто	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции (у женщин с аллергическими реакциями в анамнезе)
Нарушения со стороны метаболизма и питания			Нарушение толерантности к глюкозе
Психические нарушения		Депрессия, перепады настроения	Изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень, головокружение	Обострение эпилепсии
Нарушения со стороны сосудов		Венозная тромбоэмболия	Повышение артериального давления
Желудочно-кишечные нарушения	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Система органов	**Нежелательные реакции**		
	Часто	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Отек молочных желез, боль в молочных железах, увеличение молочных желез, дисменорея, меноррагия, метроррагия, лейкорея, гиперплазия эндометрия	Доброкачественные опухоли молочных желез, увеличение размеров матки, миома матки, вагинит, вагинальный кандидоз	Галакторея
Общие нарушения и реакции в месте введения	Изменение массы тела (снижение или увеличение), Задержка жидкости с периферическими отеками	Астения	

Другие нежелательные 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- При проведении МГТ только эстрогенами риск развития рака молочной железы значительно ниже, чем при проведении МГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами.
- Величина риска развития рака молочной железы зависит от длительности МГТ.

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 МГТ. У женщин с интактной маткой проведение МГТ 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 МГТ (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 МГТ только эстрогенами и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами было связано с небольшим увеличением риска развития рака яичников. В исследовании WHI при проведении МГТ в течение пяти лет выявлен 1 дополнительный случай рака яичников на 2500 женщин.

Риск венозной тромбоэмболии

У женщин, получающих МГТ, наблюдается увеличение риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии, по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ, в 1,3–3 раза. Вероятность развития ВТЭ более высока в первый год МГТ, чем в последующие годы.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1

телефон: +7(800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: http:// www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: repl@rceth.by

Заполнить извещение о нежелательной реакции на сайте: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерств здравоохранения Республики Казахстан»

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

тел: 8(7172)78-98-28

адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Симптомы

О симптомах острой передозировке не сообщалось.

Боль в молочных железах или избыточная продукция секрета шейки матки могут свидетельствовать о слишком высокой дозе препарата.

Симптомами передозировки эстрогенов могут быть тошнота и кровотечение «отмены».

Лечение

Специфического антидота нет. Необходима отмена препарата, симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; эстрогены; природные и полусинтетические эстрогены.

Код АТХ: G03CA03

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Действующим веществом препарата Эстрожель является эстрадиол, химически и биологически идентичный эндогенному человеческому эстрадиолу.

Оказывает эстрогенный эффект на основные органы-мишени: яичники, эндометрий, эпителий влагалища, молочные железы, мочеиспускательный канал, гипоталамус, гипофиз, печень – подобно действию эндогенных эстрогенов в фолликулярной фазе менструального цикла.

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.

Клиническая эффективность препарата Эстрожель при лечении симптомов менопаузы сравнима с таковой при приеме эстрогенов внутрь.

Эстрадиол способствует снижению концентрации общего холестерина без изменения соотношения холестерин/ЛПВП. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.

Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, связанную с естественной менопаузой или овариэктомией.

Дефицит эстрогенов в период постменопаузы ассоциируется со снижением минеральной плотности костной массы (МПКМ). Эффект эстрогенов на МПКМ является дозозависимым и продолжается, по-видимому, до тех пор, пока проводится МГТ. После отмены МГТ 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 МГТ 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 МГТ может предотвратить переломы костей у женщин с низкой МПКТ и /или установленным остеопорозом.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание и распределение

При местном применении препарата Эстрожель 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

эстрадиола и эстрона и обеспечивает их равновесную концентрацию в плазме крови примерно через 3–5 дней в соотношении, характерном для начала середины 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.

Биотрансформация и элиминация

Эстрадиол метаболизируется, в основном, в печени до эстриола, эстрона и их конъюгированных метаболитов (глюкуронидов, сульфатов). Эти метаболиты подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции. После прекращения применения, концентрация эстрадиола возвращается к исходному уровню примерно через 76 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Карбомер (карбопол 980)

Троламин (триэтаноламин)

Этанол

Вода очищенная

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 80 г геля во флакон из полипропилена с помпой-дозатором, снабженный защитным колпачком. На флакон наклеивают этикетку. 1 флакон с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2024 № 9901
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Безен Хелскеа СА

Рю Вашингтон 80, 1050 Икселлес, Бельгия

Адрес эл. почты: www.besins-healthcare.com

Веб-сайт: https://www.besins-healthcare.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Безен Хелскеа РУС»

123100, г. Москва, 2-я Звенигородская ул., д. 12, стр. 1

Тел: +7 (495) 980 10 67; факс: +7 (495) 980 10 68

Адрес эл. почты: info@besins-healthcare.com

Веб-сайт: https://besins-healthcare.ru/

Республика Казахстан и Республика Беларусь

Представительство компании «Безен Хелскеа Чехия с.р.о в Казахстане»,

г. Алматы, ул. Кастеева, 35

Телефон: +7 (727) 344 -12- 60; +7 (777) 950 43 50

Адрес эл. почты: INFO.KZ@besins-healthcare.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эстрожель доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/