

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Овестин, 1 мг/г, крем вагинальный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстриол.

1 г крема вагинального содержит 1,0 мг эстриола (эстриола микронизированного).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: цетиловый спирт и стеариловый спирт (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Крем вагинальный.

Однородная масса кремообразной консистенции от белого до почти белого цвета со специфическим запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Овестин показан к применению:

- в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ): лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе;
- для пред- и послеоперационной терапии женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом;

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

1 аппликация (1 заполненный аппликатор) содержит 0,5 г крема, что соответствует 0,5 мг эстриола.

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

1 аппликация 0,5 мг эстриола в сутки интравагинально в течение первых 2-3 недель (максимально 4 недели) с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т. е. 1 аппликация (0,5 мг эстриола) 2 раза в неделю).

В качестве пред- и послеоперационной терапии женщин в постменопаузальном периоде, при хирургических вмешательствах влагалищным доступом

1 аппликация (0,5 мг эстриола) в сутки в течение 2 недель перед операцией; 1 аппликация 2 раза в неделю в течение 2 недель после операции.

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

1 аппликация (0,5 мг эстриола) через день в течение 1 недели перед взятием следующего мазка.

Пропуск дозы

При ежедневном применении крема Овестин в течение первых 2–3 недель

В случае пропуска аппликации препарата накануне вечером, пропущенная доза не вводится. Аппликацию крема проводят в обычное время (на ночь, перед сном) на следующий день. Нельзя вводить 2 дозы эстриола в течение 1 суток.

При применении 2 раза в неделю

В случае пропуска аппликации крема Овестин при введении препарата 2 раза в неделю, аппликацию пропущенной дозы следует провести как можно скорее (в тот же вечер, перед сном).

В начале и при продолжении терапии симптомов дефицита эстрогенов необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение как можно более короткого времени.

Способ применения

Интравагинально, вечером, перед сном. Крем следует вводить глубоко во влагалище с помощью аппликатора, в положении лежа на спине, либо наносить наружно на пораженные участки кожи в области половых органов.

В начале или при продолжении лечения постменопаузальных симптомов необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени (см. раздел 4.4.).

Показатели системной экспозиции эстриола, содержащегося в препарате Овестин, при дозировании в режиме 2 раза в неделю остаются близкими к диапазону, нормальному для постменопаузального периода. Не рекомендуется добавление к лечению прогестерона (см. раздел 4.4.).

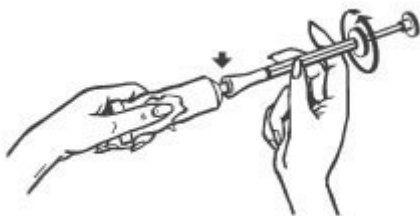
У женщин, не получающих ЗГТ, или женщин, которые переводятся с непрерывного приема комбинированного препарата для ЗГТ, лечение кремом Овестин можно начинать в любой день.

Женщины, которые переходят с циклического режима приема препаратов ЗГТ, должны начинать лечение кремом Овестин через одну неделю после завершения цикла приема препаратов ЗГТ.

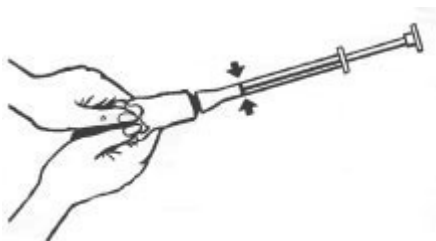
Рекомендации по проведению аппликации крема Овестин

1. Крем вводят во влагалище на ночь перед сном.

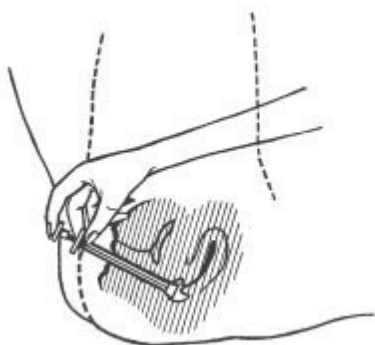
2. Снимают колпачок с тубы, переворачивают колпачок и используют острый стержень для вскрытия тубы.
3. Наворачивают аппликатор на тубу.



4. Сжимают тубу для заполнения аппликатора кремом до тех пор, пока не остановится поршень.



5. Отворачивают аппликатор с тубы и закрывают тубу колпачком.
6. В положении «лёжа» вводят крем, конец аппликатора вводят глубоко во влагалище и медленно надавливают на поршень до упора.



После введения препарата из цилиндра вынимают поршень и промывают цилиндр и поршень теплой водой с мылом. Не следует применять детергенты. После чего цилиндр и поршень обильно ополаскивают чистой водой.

НЕ СЛЕДУЕТ ОПУСКАТЬ АППЛИКАТОР В ГОРЯЧУЮ ИЛИ КИПЯЩУЮ ВОДУ.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эстриолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Диагностированный, в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ).
- Диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченая 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), в настоящее время или в анамнезе.
- Заболевания печени в острой стадии или заболевания печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме.
- Порфирия.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 гиперлипопротеинемия;
- панкреатит.

Особые указания

ЗГТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов необходимо проводить только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее 1 раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «пользы-риска», продолжение лечения обосновано только случае превышения ожидаемой пользы применения препарата над риском. Существуют ограниченные доказательства рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого абсолютного риска у молодых женщин соотношение «польза-риск» у них благоприятнее, чем у женщин более старшего возраста.

Медицинское обследование/наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ после ее прерывания необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез, провести общий и гинекологический осмотр (включая обследование 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 сообщить 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.

Терапию препаратом Овестин, крем вагинальный, следует начинать только при отсутствии

вагинальных инфекций.

Состояния, требующие особого контроля

При присутствии любого из следующих состояний или наличии любого из указанных ниже заболеваний в настоящее время, в анамнезе и/или при его ухудшении во время беременности или предшествующего лечения гормональными препаратами показано тщательное наблюдение за состоянием пациентки. Указанное применимо и в том случае, если в ходе текущей гормонозаместительной терапии кремом Овестин возникает или обостряется одно из следующих состояний или заболеваний:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмболических нарушений (см. ниже);
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей, например, наличие рака молочной железы у родственников 1-й степени родства;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с наличием или отсутствием сосудистого компонента;
- желчекаменная болезнь;
- мигрень или (тяжелая) головная боль;
- системная красная волчанка (СКВ);
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- эпилепсия;
- астма;
- отосклероз.

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания (см. раздел 4.3.) и/или при возникновении следующих состояний:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- впервые возникшая головная боль по типу мигрени;
- беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с интактной маткой при длительной системной монотерапии эстрогенами риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается.

Показатели системной экспозиции эстриола, содержащегося в креме Овестин, при дозировании в режиме 2 раза в неделю остаются близкими к диапазону, нормальному для постменопаузального периода. Не рекомендуется добавление к лечению прогестагена.

Безопасность для эндометрия длительного (более 1 года) или многократного применения эстрогенов, предусматривающих интравагинальное введение, окончательно не установлена. Поэтому при повторном лечении необходимо не менее 1 раза в год проводить оценку его эффективности.

Неконтролируемая стимуляция эстрогенами может привести к предраковой или злокачественной трансформации остаточных очагов эндометриоза. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении этого препарата у женщин с гистерэктомией по поводу эндометриоза, особенно если у них наблюдается остаточный эндометриоз.

При появлении в любой момент времени в ходе лечения кровотечений или «мажущих» выделений необходимо установить их причину. Такое исследование может включать проведение биопсии эндометрия, которая позволит исключить любое злокачественное образование эндометрия.

Для предупреждения стимуляции эндометрия указанная в разделе 4.2. «Режим дозирования» суточная доза (0,5 мг 1 раз в сутки) не должна быть превышена. Не следует применять эту максимальную дозу в течение более 4 недель.

Результаты одного эпидемиологического исследования показали, что длительное лечение низкими дозами эстриола перорально, в отличие от интравагинального его применения, может повышать риск развития рака эндометрия. Этот риск повышался соразмерно продолжительности лечения и исчезал в течение 1 года после прекращения терапии. Повышенный риск касался, главным образом, менее инвазивных и высокодифференцированных опухолей.

Рак молочной железы

Эпидемиологические данные проведенного крупного метаанализа указывают на отсутствие дополнительного риска развития РМЖ у женщин без РМЖ в анамнезе при условии введения низких доз эстрогенов интравагинально. Сведения о том, провоцирует ли интравагинальное применение низких доз эстрогенов рецидив онкологических заболеваний молочной железы,

отсутствуют.

ЗГТ, особенно комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, приводит к повышению плотности молочной железы при маммографии, что может оказать негативное влияние на рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

Результаты клинических исследований показывают, что вероятность увеличения маммографической плотности у пациенток, проходивших терапию эстриолом, была ниже, чем у пациенток, получающих другие типы эстрогенов.

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в том числе, исследования «Инициатива по охране здоровья женщин (WHI)», показали повышение риска развития РМЖ у женщин, получающих ЗГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами, которое проявляется примерно через 3 года терапии.

Монотерапия эстрогенами

Исследование WHI не выявило повышенного риска РМЖ у женщин с гистерэктомией, получающих ЗГТ только монопрепаратом эстрогена. Наблюдательные исследования регистрируют небольшое увеличение риска диагностирования РМЖ, однако он значительно ниже, чем у женщин, применяющих комбинированную ЗГТ.

Рак яичников

Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочной железы.

Эпидемиологические данные, полученные в результате крупного метаанализа, показали небольшое повышение риска у женщин, которые принимают монопрепараты эстрогенов в рамках проведения системной ЗГТ; этот риск становится очевидным в течение 5 лет терапии и после ее прекращения постепенно снижается.

Венозная тромбоэмболия

Системная ЗГТ связана с 1,3–3-кратным повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в первую очередь тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие ВТЭ наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ, чем в более позднем периоде (см. раздел 4.8.).

У пациенток с установленной тромбофилией существует повышенный риск развития ВТЭ. ЗГТ может повысить этот риск и поэтому противопоказана таким пациенткам (см. раздел 4.3.).

К общепризнанным факторам риска развития ВТЭ относятся прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение высокой степени ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка

(СКВ) и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Как и в случае со всеми пациентами в послеоперационном периоде, после хирургического вмешательства необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ. Если рекомендована длительная иммобилизация после плановой операции, необходимо временно прекратить ЗГТ за 4–6 недель до проведения операции. Лечение следует возобновить только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Если препарат Овестин, крем вагинальный применяется по показанию *«Пред- и послеоперационная терапия при хирургических вмешательствах влагалищным доступом»*, необходимо предусмотреть профилактические меры для предупреждения тромбозов.

Женщинам, не имеющим в анамнезе ВТЭ, но имеющим родственников первой степени родства с отягощенным анамнезом по тромбозу в молодом возрасте, можно рекомендовать провести скрининговое обследование на выявление тромбофилических нарушений (скрининг позволяет выявить только часть тромбофилических дефектов, ведущих к тромбофилии). При выявлении тромбофилического дефекта и, кроме того, при наличии сведений о тромбозах у родственников, либо при обнаружении «тяжелого» дефекта (например, дефицит антитромбина III, протеина S и/или протеина C, либо сочетание этих дефектов) ЗГТ противопоказана (см. раздел 4.3.).

В отношении пациенток, уже проходящих длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ЗГТ до начала применения заместительной гормональной терапии.

Если после начала ЗГТ развивается ВТЭ, то лечение препаратом необходимо прекратить. Пациенток следует проинформировать о необходимости незамедлительного обращения к врачу при обнаружении возможных симптомов тромбоэмболии (например, болезненный отек ноги, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (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 или без нее.

- *Комбинированное лечение эстроген + прогестаген*

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

- *Монотерапия эстрогенами*

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

Ишемический инсульт

Системная монотерапия эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск не зависит от возраста или времени, прошедшего с начала менопаузы. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом повышается (см. раздел 4.8.).

Одновременное применение препаратов для лечения гепатита С

Информацию о повышении активности АЛТ у пациенток, получавших комбинированную терапию омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром и дасабувиром с рибавирином или без него и в сочетании с эстрогеном, см. в разделе 4.5.

Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому пациентки с нарушением функции почек или сердечно-сосудистой недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением врача.
- Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией в ходе терапии эстрогенами или заместительной гормональной терапии должны находиться под тщательным наблюдением врача, поскольку на фоне терапии эстрогенами в условиях подобного рода сообщалось о редких случаях значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, приводящего к развитию панкреатита.
- Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к увеличению общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, который оценивается по концентрации белковосвязанного йода (СБИ), уровня Т4 (по данным хроматографии или радиоиммунного анализа) или уровня Т3 (по данным радиоиммунного анализа). Показатель поглощения Т3 смолой снижается, что свидетельствует о повышении концентрации ТСГ. Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются. Возможно повышение концентраций других связывающих белков в плазме крови, например кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (sex hormone binding globulin / ГСПГ), что приводит к

увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных форм гормонов остаются без изменений. Возможно повышение концентрации других белков плазмы крови (ангиотензиноген / субстрат ренина, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

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

Вспомогательные вещества

В состав препарата входят цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые могут вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В связи с интравагинальным способом введения препарата и минимальной системной абсорбцией вероятность возникновения клинически значимых взаимодействий между препаратом Овестин, крем и другими лекарственными средствами достаточно низкая. Однако нельзя исключать вероятность взаимодействия с другими препаратами для местного интравагинального применения.

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

Метаболизм эстрогенов может усиливаться при их применении в сочетании с соединениями, которые индуцируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, прежде всего ферменты цитохрома P450:

- противосудорожные средства (например, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин);
- противомикробные / противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз);
- ритонавир и нелфинавир известны как сильные ингибиторы, однако при применении в сочетании с половыми гормонами проявляют индуцирующие свойства.

Растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*), могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению их эффективности и изменению характера кровотечений. В клинических исследованиях комбинированного режима применения омбитасвира / паритапревира / ритонавира и дасабувира с рибавирином или без него увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в пять раз относительно верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще встречалось у пациенток, которые получали лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол. У женщин, принимавших иные типы эстрогенов, отличные от этинилэстрадиола (такие как эстрадиол, эстриол и конъюгированные эстрогены), увеличение активности АЛТ было сходным с показателем активности АЛТ у женщин, которые не принимали эстрогенсодержащие препараты. Однако в связи с ограниченным числом женщин, принимавших другие указанные типы эстрогенов, следует с осторожностью принимать данные препараты одновременно с комбинированным режимом применения омбитасвира / паритапревира / ритонавира и дасабувира с рибавирином или без него (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Овестин в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Применение препарата Овестин в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Овестин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Для определения частоты встречаемости нежелательных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$

до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$), неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Частота неизвестна	Задержка жидкости
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Частота неизвестна	Тошнота
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Частота неизвестна	Болезненность молочных желез, боль в молочных железах; мажущие кровянистые выделения из влагалища в постменопаузе; выделения из шейки матки
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Частота неизвестна	Раздражение и зуд в месте аппликации; гриппоподобные симптомы

Эти нежелательные реакции обычно бывают непродолжительными и преходящими, но в то же время могут свидетельствовать о применении слишком высокой дозы.

Нежелательные реакции, связанные с системной ЗГТ

Ниже приведены риски, для развития которых установлена связь с применением системной ЗГТ. Эти риски в меньшей степени относятся к препарату Овестин, крем, при применении которого системная экспозиция эстриола при приеме 2 раза в неделю остается близка к диапазону, нормальному для постменопаузального периода.

Применение системной ЗГТ связано с некоторым повышением риска заболевания раком яичников (см. раздел 4.4.).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показывает повышенный риск развития рака яичников у женщин, которые в настоящее время получают системную ЗГТ, по

сравнению с женщинами, которые никогда не получали ЗГТ (ОР 1,43, 95 % ДИ 1,31–1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, получающих ЗГТ в течение 5 лет, возникает 1 дополнительный случай на каждые 2000 женщин. Приблизительно у 2-х из 2000 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получающих ЗГТ, в течение 5 лет будет диагностирован рак яичников.

Венозная тромбоземболия

Системная ЗГТ связана с 1,3–3-кратным увеличением относительного риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), т. е. тромбоза глубоких вен или тромбоземболии легочной артерии. Вероятность возникновения таких событий выше в первый год лечения, чем в последующие годы (см. раздел 4.4.). Соответствующие результаты исследований приведены ниже:

Таблица 4. Исследования по программе «Инициатива женского здоровья» (исследования WHI) — дополнительный риск ВТЭ после 5 лет ЗГТ

Возрастной диапазон (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо в течение более 5 лет (группа плацебо)	Относительный риск (95 % ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получающих ЗГТ в течение 5 лет
Пероральная монотерапия эстрогенами*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (– 3–10)

* Исследование у женщин, перенесших гистерэктомию

Ишемический инсульт

- Применение системной ЗГТ связано с повышением относительного риска развития ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не повышается.
- Указанный показатель относительного риска не зависит от возраста женщины и продолжительности ЗГТ. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел 4.4.).

Таблица 5. Комбинированные исследования WHI — дополнительный риск ишемического инсульта после 5 лет ЗГТ*

Возрастной диапазон (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо в течение 5 лет (группа плацебо)	Относительный риск (95 % ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получающих ЗГТ в течение 5 лет
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ишемический и геморрагический инсульты не разграничивались.

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

- доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, например, рак эндометрия (см. разделы 4.3. и 4.4.);
- заболевания желчного пузыря;
- заболевания кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура;
- вероятное развитие деменции у женщин старше 65 лет (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

https://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая токсичность эстриола у животных очень низкая. Симптомами передозировки могут быть тошнота, рвота, напряженность в молочных железах и вагинальные кровотечения.

Лечение

Специфического лечения нет. При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: натуральные и синтетические эстрогены.

Код АТХ: G03CA04.

Механизм действия

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

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

В отличие от других эстрогенов, эстриол обладает 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».

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Интравагинальное введение эстриола обеспечивает оптимальную биодоступность в месте действия. Эстриол также всасывается и попадает в общую систему циркуляции, что проявляется быстрым ростом концентрации несвязанного эстриола в плазме.

Распределение

В плазме крови почти весь (90 %) эстриол связан с альбумином и в отличие от других эстрогенов практически не связан с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 1–2 часа после введения. После интравагинального введения 0,5 мг эстриола C_{max} составляет приблизительно 100 пг/мл, C_{min} — приблизительно 25 пг/мл, а $C_{средн.}$ — приблизительно 70 пг/мл. После ежедневного интравагинального введения в течение трех недель 0,5 мг эстриола $C_{средн.}$ снизилась до 40 пг/мл.

После применения препарата в течение 21 месяца (медиана, МКР, 9,2–38,4) в режиме 3 раза в неделю медианный уровень концентрации эстриола в сыворотке крови в группе длительного применения составил 5,5 пг/мл (МКР, 1,9–10,2).

Биотрансформация

Метаболизм эстриола заключается в основном в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояния при энтерогепатической циркуляции.

Элиминация

Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном выводится через почки в связанной форме. И лишь небольшая часть ($\pm 2\%$) выводится с желчью через кишечник, в основном в форме несвязанного эстриола. Период полувыведения эстриола составляет 6-9 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Октилдодеканол

Цетилпальмитат

Глицерол

Цетиловый спирт

Стеариловый спирт

Полисорбат 60

Сорбитана стеарат

Молочная кислота

Хлоргексидина дигидрохлорид

Натрия гидроксид (*для коррекции pH*)

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. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Крем вагинальный, 1 мг/г.

По 15 г крема помещается в алюминиевую тубу, закрывающуюся завинчивающимся полиэтиленовым колпачком. Туба с аппликатором, состоящим из стирол-акрилонитрилового цилиндра и полиэтиленового поршня, и листком-вкладышем помещаются в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Российская Федерация

Республика Беларусь

ООО «Аспен Хэлс»

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

Тел.: (495) 969 20 51,

факс: (495) 969 20 53

ru-info@aspenpharma.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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