

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Овестин, 2 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстриол

Каждая таблетка содержит 2,0 мг эстриола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Овестин показан к применению у взрослых женщин:

- в качестве менопаузальной гормональной терапии (МГТ): 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;
- при климактерических расстройствах, таких как «приливы» и ночная потливость;
- в качестве вспомогательного диагностического средства при подозрительном результате мазка из шейки матки на онкоцитологию (ПАП-тест, класс III) у женщин в менопаузе при обнаружении аномальных клеток на фоне атрофических изменений;
- при бесплодии, обусловленном цервикальным фактором.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

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

Женщины с сохраненной маткой

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

Женщины, перенесшие гистерэктомию

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

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

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

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

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

Дети

По зарегистрированным показаниям препарат Овестин у детей в возрасте до 18 лет не применяется.

Способ применения

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

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к эстриолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные эстрогензависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия);
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- 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);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения, или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе;

- заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность, препарат Овестин следует применять под тщательным наблюдением врача, при наличии, в том числе и в анамнезе, любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

- лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий (см. раздел 4.4.);
- 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 недостаточность;
- почечная недостаточность;
- мигрень или головная боль тяжелой степени;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. раздел 4.4.);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлипотеинемия;
- панкреатит.

Особые указания

МГТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов необходимо проводить только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее 1

раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «польза – риск», продолжение терапии обосновано только в случае превышения пользы применения препарата над риском. Существуют ограниченные доказательства рисков, связанных с МГТ 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 МГТ 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. Женщины должны быть проинформированы о необходимости сообщения врачу о возможных изменениях в молочных железах. Обследования, включая соответствующие методы визуализации, например маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятыми в настоящее время стандартами обследования и в зависимости от каждого конкретного случая.

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию следует немедленно прекратить в случае выявления противопоказаний (см. раздел 4.3.) и при возникновении следующих состояний:

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

Гиперплазия и рак эндометрия

Длительное применение эстрогенов без добавления прогестагенов повышает риск развития гиперплазии и рака эндометрия у женщин с интактной маткой.

Имеются сведения о том, что у пациенток, получающих монотерапию эстрогенами, риск развития рака эндометрия повышается в 2–12 раз по сравнению с пациентками, не

получающими такое лечение. Эти риски связаны с продолжительностью лечения и дозой эстрогена. После прекращения лечения риск развития рака эндометрия остается повышенным еще как минимум в течение 10 лет.

У женщин с интактной маткой рекомендуются следующие меры предосторожности:

- всю суточную дозу необходимо принимать единовременно;
- пациентка должна быть информирована о необходимости связаться с лечащим врачом в случае начала вагинального кровотечения (данный симптом во всех случаях требует обследования);
- при длительном лечении состояние эндометрия необходимо оценивать хотя бы один раз в год либо назначать прогестагены, сочетать терапию эстрогенами с прогестагенами в течение как минимум 12 дней в месяц;
- в течение первых месяцев лечения могут наблюдаться кровотечения и мажущие выделения. Если кровотечения или выделения возникают спустя длительное время после начала терапии или сохраняются после ее окончания, необходимо установить причину их появления. Может потребоваться проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественной опухоли.

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

Рак молочной железы (РМЖ)

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

Комбинированное лечение эстроген + прогестаген

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) и метаанализе проспективных эпидемиологических исследований последовательно показан повышенный риск развития РМЖ у женщин, использующих МГТ

с комбинацией эстроген-прогестаген. Этот повышенный риск возникает примерно через 3 (1–4) года применения.

Монотерапия эстрогенами

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

МГТ может увеличивать маммографическую плотность. Это может усложнять радиологическое обнаружение РМЖ. Клинические исследования показали, что вероятность развития увеличенной маммографической плотности была ниже у пациенток, получавших лечение эстриолом, нежели у пациенток, получавших лечение другими эстрогенами.

- У женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами более 5 лет, дополнительный риск развития злокачественной опухоли может сохраняться в течение 10 лет и более.
- При монотерапии эстрогенами любое увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагенами.
- Уровень риска зависит от длительности МГТ.
- Результаты большого метаанализа показали, что после прекращения приема МГТ дополнительный риск снижается.

Рак яичников

Рак яичников развивается значительно реже, чем РМЖ. Длительная монотерапия эстрогенами (по крайней мере, 5 лет применения) была сопряжена с небольшим увеличением риска развития рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что МГТ комбинированными препаратами имеют сходный или незначительно меньший риск.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ)

Системная МГТ связана с увеличением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбозмболии легочной артерии) в 1,3–3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года применения МГТ, чем в более поздние сроки (см. раздел 4.8.). В отношении препарата Овестин подобный риск не известен.

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

Общепризнанными факторами риска ВТЭ является прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$), беременность/послеродовый период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

После любого хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ. В случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно отменить МГТ за 4–6 недель до операции и возобновить только после восстановления полной мобильности женщины.

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

При отсутствии ВТЭ в анамнезе женщины, но при наличии тромбоза в возрасте менее 50 лет у ближайших родственников, рекомендуется провести скрининговое обследование, предварительно обсудив все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд тромбофилических нарушений). При выявлении нарушения, не соответствующего заболеванию у родственников, либо при обнаружении «тяжелого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) МГТ эстриолом противопоказана (см. раздел 4.3.).

Для женщин, получающих длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза – риск» МГТ до начала ее применения.

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

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

Монотерапия эстрогенами

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

Комбинированное лечение эстроген + прогестаген

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

Ишемический инсульт

Системная монотерапия эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и со временем после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большой степени зависит от возраста, соответственно и общий риск ишемического инсульта на фоне МГТ повышается с возрастом (см. раздел 4.8.).

Одновременное применение препаратов для лечения гепатита С

Информацию о повышении уровня аланинаминотрансферазы (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. Эстриол является слабым антагонистом гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.
- Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией в ходе терапии эстрогенами или МГТ 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), концентрации Т4 (по данным хроматографии или радиоиммунного анализа) или концентрации Т3 (по данным радиоиммунного анализа). Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются. Возможно повышение уровней других связывающих белков в плазме крови, например кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных форм гормонов остаются без изменений. Возможно повышение уровней других белков плазмы крови (ангиотензиноген / субстрат ренина, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Применение эстриола приводит к небольшому снижению уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Влияние эстриола на другие результаты лабораторных тестов эндокринной системы неизвестно.
- Когнитивная функция на фоне МГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске возможной деменции у женщин, начавших комбинированную МГТ или монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме после 65 лет.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

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

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, в частности, с изоферментами цитохрома P450, например, такими как противоэпилептические средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз). Ритонавир и нелфинавир, хотя и являются мощными ингибиторами метаболизма, проявляют индуцирующие свойства их в сочетании с половыми гормонами.

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

Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению их эффективности и изменению характера кровотечений. В клинических исследованиях комбинированного применения омбитасвира / паритапревира / ритонавира и дасабувира с рибавирином или без него увеличение активности АЛТ более чем в пять раз относительно верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще встречалось у пациенток, которые получали лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол. У женщин, принимавших иные типы эстрогенов, отличные от этинилэстрадиола (такие как эстрадиол, эстриол и конъюгированные эстрогены), увеличение активности 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 во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). Если беременность наступила во время терапии препаратом Овестин, лечение необходимо немедленно отменить.

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

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции обычно возникают у 3–10 % пациенток, могут наблюдаться при слишком высокой дозе эстриола. Обычно нежелательные реакции исчезают после первых недель терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для определения частоты встречаемости нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). По литературным данным и данным пострегистрационного периода наблюдения сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Таблица 1. Нежелательные реакции

Классификация по органам и системам	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Задержка жидкости

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Редко	Головная боль
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Редко	Нарушение зрения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Редко	Артериальная гипертензия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Нечасто	Тошнота
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Редко	Судороги мышц нижних конечностей
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Нечасто	Повышенная чувствительность в области молочной железы, боль в молочной железе, ациклические кровянистые выделения, выделения из шейки матки
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Частота неизвестна	Гриппоподобные симптомы

Описание отдельных нежелательных реакций

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

- доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, например рак эндометрия (см. разделы 4.3. и 4.4.);
- заболевания желчного пузыря;

- заболевания со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура;
- вероятное развитие деменции у женщин старше 65 лет (см. раздел 4.4.);
- риск развития РМЖ.

Женщины, которые получали МГТ комбинированными эстроген + прогестаген препаратами в течение более 5 лет, подвергаются в 2 раза большему риску развития РМЖ.

Повышенный риск развития опухоли у женщин, получающих МГТ только с эстрогеном, ниже, чем у женщин, получающих МГТ с комбинацией эстроген-прогестаген. Уровень риска зависит от продолжительности лечения.

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

Таблица 2. Расчетный дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

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

Таблица 3. Расчетный дополнительный риск развития рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст на момент начала	Заболеваемость на 1000 женщин, не принимающих МГТ, в	Относительный риск	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих МГТ, после
--------------------------	--	--------------------	---

применения МГТ (лет)	течение 10 лет (50– 59 лет)*		10 лет лечения
Монотерапия эстрогенами			
50	26,6	1,3	7,1
Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия			
50	26,6	1,8	20,8

* На основе базовых показателей заболеваемости в Великобритании в 2015 году у женщин с ИМТ 27 (кг/м²) Фоновая заболеваемость РМЖ в разных странах ЕС различна, количество дополнительных случаев РМЖ также будет пропорционально меняться.

Таблица 4. Исследования по программе WHI – дополнительный риск после 5 лет МГТ

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

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

* Исследование WHI у женщин с удаленной маткой, в котором не было отмечено повышенного риска развития РМЖ.

СЕЕ – conjugated equine estrogen (конъюгированный лошадиный эстроген)

Нежелательные реакции, связанные с системной МГТ

Риск развития рака эндометрия

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

У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется использовать монотерапию эстрогенами, так как она повышает риск развития рака эндометрия (см. раздел 4.4.).

В зависимости от длительности монотерапии эстрогенами и используемой дозы эстрогена, увеличение риска развития рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях колебалось от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на 1000 женщин в возрасте 50–65 лет.

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

Рак яичников

Применение системной МГТ 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 МГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не получали МГТ (ОР 1,43; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,31–1,56). Приблизительно у 2-х из 2000 женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получающих МГТ, в течение 5 лет был диагностирован рак яичников в течение пятилетнего периода. Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, получающих МГТ в течение 5 лет, возникает 1 дополнительный случай на каждые 2000 женщин.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Системная МГТ связана с 1,3–3-кратным увеличением относительного риска развития ВТЭ, т. е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии 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 5. Исследования по программе «Инициатива женского здоровья» (исследования WHI) – дополнительный риск ВТЭ после 5 лет МГТ

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

* Исследование у женщин, перенесших гистерэктомию.

Ишемический инсульт

- Риск развития ИБС.
- Риск развития ИБС несколько повышен у пациенток старше 60 лет, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенную МГТ.
- Риск ишемического инсульта.

Применение системной МГТ связано с повышением ОР развития ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при МГТ не повышается.

Указанный показатель ОР не зависит от возраста женщины и продолжительности МГТ. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих МГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел 4.4.).

Таблица 6. Комбинированные исследования WHI – дополнительный риск ишемического инсульта* после 5 лет МГТ

Возрастной диапазон (лет)	Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо спустя 5 лет	Относительный риск	Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих МГТ, после 5 лет лечения
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Ишемический и геморрагический инсульты не разграничивались.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G03CA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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). При соблюдении рекомендованного режима дозирования не следует ожидать пролиферации эндометрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Максимальная концентрация эстриола в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема. После перорального применения 8 мг эстриола максимальная концентрация ($C_{\max}$)

составляет приблизительно 200 нг/мл, минимальная концентрация ($C_{\min}$) – приблизительно 20 нг/мл, а средняя концентрация ($C_{\text{средн.}}$) – приблизительно 40 нг/мл.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный

Крахмал картофельный

Магния стеарат

Повидон

Лактозы моногидрат

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 30 °C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в блистер из ПВХ/А1. 1 блистер вместе с листком-вкладышем 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

Ирландия

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Российская Федерация**

ООО «Аспен Хэлс»

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

Телефон: (495) 969 20 51,

Факс: (495) 969 20 53

Электронная почта: ru-info@aspenspharma.com

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/>.