

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Орниона, 0,1 %, крем вагинальный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстриол.

Каждый грамм крема содержит 1,0 мг эстриола (в виде эстриола микронизированного).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Крем вагинальный.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Орниона показан к применению у взрослых:

- 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;
- 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 Орниона, 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.

МГТ: 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 проведении хирургического вмешательства 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 Орниона 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 Орниона 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.

Дети

Препарат Орниона у детей от 0 до 18 лет не применяется по показаниям.

Способ применения

Интравагинально, вечером перед сном.

Крем следует вводить глубоко во влагалище с помощью аппликатора, в положении лёжа 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 Орниона, при дозировании в режиме 2 раза в неделю остаются близкими к диапазону, нормальному для постменопаузального периода. Не рекомендуется добавление к лечению прогестагена (см. раздел 4.4).

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

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

Рекомендации по проведению аппликации крема Орниона

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.

Несмотря на то, что некоторое количество крема остается в аппликаторе, пациентка получает всю необходимую дозу.

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;
- заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- порфирия;
- беременность;
- 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 (СКВ);
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлипопротеинемия;
- 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 «пользы-риска», продолжение лечения обосновано только в случае превышения ожидаемой 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. Женщина должна быть проинформирована о необходимости сообщать 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 Орниона, 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 Орниона возникает или обостряется одно из следующих состояний или заболеваний:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмболических нарушений (см. ниже);
- факторы риска развития эстрогенозависимых опухолей, например, наличие РМЖ у родственников 1-й степени родства;
- артериальная гипертензия;
- заболевание печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с наличием или отсутствием сосудистого компонента;
- желчекаменная болезнь;
- мигрень или (тяжелая) головная боль;
- 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 Орниона, при дозировании в режиме 2 раза в неделю остаются близкими к диапазону, нормальному для постменопаузального периода. Не рекомендуется добавление к лечению прогестерона.

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.

РМЖ

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.

МГТ, 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 МГТ 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 МГТ только монопрепаратами эстрогена. Наблюдательные исследования регистрируют небольшое увеличение риска диагностирования РМЖ, однако он значительно ниже, чем у женщин, применяющих комбинированную МГТ.

Рак яичников

Рак яичников встречается гораздо реже, чем РМЖ.

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

ВТЭ

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

У пациенток с установленной тромбофилией существует повышенный риск развития ВТЭ. МГТ может повысить 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 (индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$), беременность / послеродовой период, 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 МГТ за 4 – 6 недель до проведения операции. Лечение следует возобновить только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Если препарат Орниона, крем вагинальный, применяется по показанию «Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства 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) МГТ противопоказана (см. раздел 4.3).

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

Если после начала МГТ 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 МГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС и без нее.

Комбинированное лечение эстроген+прогестаген

Абсолютный риск ИБС несколько увеличивается при МГТ 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 МГТ, с возрастом повышается (см. раздел 4.8).

Одновременное применение препаратов для лечения гепатита С

Информацию о повышении активности 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.

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), 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 МГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске возможной деменции у женщин, начавших комбинированную МГТ или монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме после 65 лет.

Препарат Орниона, крем вагинальный, не является средством контрацепции.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В связи с интравагинальным способом введения препарата и минимальной системной абсорбцией вероятность возникновения клинически значимых взаимодействий между эстриолом 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 эстриола.

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 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 Орниона в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

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

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

Лекарственный препарат Орниона 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Задержка жидкости

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	Тошнота
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Болезненность молочных желез, боль в молочных железах; мажущие кровянистые выделения из влагалища в постменопаузе; выделения из шейки матки
Общие нарушения и реакции в месте введения	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 МГТ

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

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 % ДИ 1,31 – 1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, получающих МГТ 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 МГТ, в течение 5 лет будет диагностирован рак яичников.

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 2. Исследования по программе «Инициатива женского здоровья» (исследования WHI) – дополнительный риск ВТЭ после 5 лет МГТ

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 МГТ в течение 5 лет
Пероральная монотерапия эстрогенами*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (– 3 – 10)

*Исследования у женщин, перенесших гистерэктомию

Ишемический инсульт

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

Указанный показатель относительного риска 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 3. Комбинированные исследования WHI – дополнительный риск ишемического инсульта после 5 лет МГТ*

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 МГТ 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 эстрогенозависимые новообразования, например, рак эндометрия (см. раздел 4.3 и 4.4);
- заболевания желчного пузыря;
- заболевания кожи и подкожной жировой 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 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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: половые гормоны и модуляторы половой системы; эстрогены; природные и полусинтетические 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 прогестерона 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 $C_{\text{средн.}}$ – приблизительно 70 пг/мл. После ежедневного интравагинального введения в течение трех недель 0,5 мг эстриола $C_{\text{средн.}}$ 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 enteroгепатической 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 примерно 6 – 9 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерол (глицерин)

Стеариловый спирт

Октилдодеканол

Цетиловый спирт

Полисорбат 60

Цетилпальмитат

Сорбитана стеарат

Молочная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлоргексидина дигидрохлорид (хлоргексидина гидрохлорид)

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 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

Крем вагинальный 0,1 %.

По 10 г, 15 г или 30 г в тубы алюминиевые, укупоренные бушонами полимерными. Каждую тубу вместе с аппликатором и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

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

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

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

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007107)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Орниона доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.