

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Для Женс® эстри

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 007778-140122
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Для Женс® эстри

Международное непатентованное наименование: эстриол

Лекарственная форма: суппозитории вагинальные

Состав:

1 суппозиторий содержит:

Действующее вещество: эстриол - 0,5 мг

Вспомогательное вещество: твердый жир Витепсол W-35 - 1999,5 мг

Описание: суппозитории торпедообразной формы от белого до белого с коричневатым оттенком цвета. На срезе суппозитория не должно быть вкраплений. На продольном срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Фармакотерапевтическая группа: эстроген

Код АТХ: G03CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующим веществом препарата является эстриол – синтетический 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 рН 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».

Фармакокинетика

Абсорбция

При интравагинальном применении эстриола обеспечивается оптимальная биодоступность в месте действия. Эстриол всасывается и попадает в общий кровоток, что проявляется быстрым увеличением концентрации несвязанного эстриола в плазме. После интравагинального введения в дозе 0,5 мг максимальная концентрация эстриола (100 пг/мл) в плазме наблюдается через 1-2 ч после введения.

Распределение

В плазме 90 % эстриола связывается с альбумином. В отличие от других эстрогенов практически не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны.

Метаболизм

Метаболизм эстриола заключается в основном в переходе в конъюгированное и неконъюгированное состояние при кишечно-печёночной рециркуляции.

Выведение

Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном, выводится почками в связанном виде. Только небольшая часть (около 2%) выводится через кишечник, в основном, в виде несвязанного эстриола. Период полувыведения эстриола составляет примерно 6-9 ч.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ): лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе.
- Пред- и послеоперационная терапия 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.

Противопоказания

- гиперчувствительность к эстриолу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- диагностированный, в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия);

- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченная 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 и период грудного вскармливания.

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.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата в период беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

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

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

По 0,5 мг (1 суппозиторий) в сутки ежедневно в течение первых 2-3 недель (максимально до 4-х недель), затем постепенно снижают дозу, основываясь на динамике симптомов до достижения поддерживающей дозы – 0,5 мг (1 суппозиторий) - 2 раза в неделю.

Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом:

По 0,5 мг (1 суппозиторий) в сутки в течение 2 недель до операции; по 0,5 мг (1 суппозиторию) 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.

По 0,5 мг (1 суппозиторий) через день в течение 1 недели перед взятием следующего мазка. В случае пропуска необходимо ввести суппозиторий сразу же, как только пациентка вспомнит об этом (не должны вводиться 2 суппозитория в день), в дальнейшем введение препарата проводят в соответствии с обычным режимом дозирования.

Женщины, не получающие ЗГТ или женщины, которые переводятся с режима постоянного приема комбинированных препаратов для ЗГТ, могут начинать применение препарата в любой день. При переходе с циклического или непрерывного последовательного режима ЗГТ, применение препарата ДлЯЖенс® эстри следует начинать на следующий день после завершения предыдущего цикла ЗГТ.

Для терапии симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени.

Способ применения

Интравагинально, вечером перед сном. Суппозиторий следует вводить глубоко во влагалище, в положении лежа на спине.

Побочное действие

Нежелательные реакции обычно возникают у 3-10% пациенток, могут наблюдаться при слишком высокой дозе эстриола. Обычно нежелательные реакции исчезают после первых недель терапии. Возможные нежелательные реакции на фоне терапии эстриолом распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

По литературным данным и данным пострегистрационного периода наблюдения сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

| Системные эффекты | Частота возникновения | Нежелательная реакция |
|---|-----------------------|---|
| <i>Нарушения обмена веществ и питания</i> | нечасто | задержка жидкости |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> | нечасто | тошнота |
| <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i> | нечасто | болезненность груди, боль в груди, ациклические кровянистые выделения, выделения из шейки матки |
| <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i> | нечасто | зуд и раздражение в месте введения, гриппоподобные симптомы |

Нежелательные реакции, связанные с системой ЗГТ:

- доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, в т.ч. рак эндометрия, РМЖ (двукратное повышение РМЖ отмечается у женщин, при длительности применения комбинированных эстроген- прогестагенных препаратов более 5 лет; при монотерапии эстрогеном - риск РМЖ существенно ниже);
- заболевания желчного пузыря;
- хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура;
- возможная деменция при начале ЗГТ в непрерывном режиме после 65 лет;
- долгосрочное применение эстрогена в качестве монотерапии и в сочетании с гестагеном для ЗГТ ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака

яичников (в исследовании «Миллион женщин» при проведении ЗГТ в течение 5 лет зарегистрирован 1 дополнительный случай на 2500 женщин);

- ЗГТ ассоциируется с 1,3-кратным относительным повышением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии), повышенный риск развития этого осложнения наблюдается в первый год ЗГТ;
- отмечается некоторое увеличение риска развития ИБС у пациенток в возрасте старше 60 лет при ЗГТ комбинацией эстрогена и прогестагена;
- ЗГТ монопрепаратом эстрогена или комбинацией эстрогена и прогестагена связана с повышением в 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта (риск возникновения геморрагического инсульта в период ЗГТ не увеличивается).

Передозировка

Острая токсичность эстриола у животных очень низкая. Передозировка препаратом «ДляЖенс® эстри» при интравагинальном введении маловероятна. Однако, в случае попадания больших количеств в желудочно-кишечный тракт может развиваться тошнота, рвота и прекращение кровотечений у женщин. Специфического антидота неизвестно. При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В связи с интравагинальным способом применения препарата и минимальной системной абсорбцией эстриола вероятность клинически значимых взаимодействий между препаратом ДляЖенс® эстри с другими препаратами достаточно низкая, однако нельзя исключать вероятность взаимодействия с другими интравагинальными препаратами для местного применения. Указанные ниже взаимодействия были описаны в отношении комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК), но могут быть актуальны и для препарата ДляЖенс® эстри. Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, в частности с изоферментами цитохрома P450, например, такими как противосудорожные средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц). Ритонавир и нелфинавир, хотя и являются мощными ингибиторами метаболизма, при применении их в сочетании с половыми гормонами проявляют индуцирующие свойства. 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/дасабувира с рибавирином или без него, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы значительно чаще отмечалось у пациенток, получающих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол. У женщин, получавших другие препараты эстрогенов (такие как эстрадиол, эстриол и конъюгированные эстрогены), активность АЛТ была сходной с показателем активности АЛТ у женщин, не получавших эстрогенсодержащие препараты. Однако в связи с ограниченным количеством женщин, принимавших другие эстрогены, следует соблюдать осторожность при совместном применении данных препаратов в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром с рибавирином или без него.

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 терапии обосновано только случае превышения 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 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 и при возникновении следующих состояний:

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

- беременности.

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 суппозитории, при режиме дозирования 2 раза в неделю остаются близкими к диапазону нормальному для постменопаузного периода. Добавления прогестерона не рекомендуется. Безопасность для эндометрия длительного (более 1 года) или многократного интравагинального введения эстрогена окончательно не установлена. В связи с чем, при повторном проведении курсов терапии не менее 1 раза в год следует проводить оценку ее эффективности. Неконтролируемая стимуляция эстрогенами может привести к предраковой или злокачественной трансформации остаточных очагов эндометриоза. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата ДляЖенс® эстри у женщин с гистерэктомией по поводу эндометриоза, особенно при наличии остаточных очагов эндометриоза.

Для предупреждения стимуляции эндометрия суточная доза эстриола не должна превышать 1 суппозиторий (0,5 мг эстриола) в сутки. Не следует применять эту максимальную дозу в течение более 4 недель. В одном эпидемиологическом исследовании было выявлено, что длительный пероральный приём эстриола в низких дозах может повышать риск рака эндометрия. Риск возрастает по мере увеличения продолжительности лечения и возвращается к исходным значениям через год после отмены препарата. В основном, возрастает риск возникновения малоинвазивных и высокодифференцированных опухолей. При появлении кровянистых выделений/кровотечений из влагалища необходимо проведение соответствующего обследования. Пациентка должна быть информирована о необходимости сообщить лечащему врачу в случае начала кровотечения.

Рак молочной железы

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+прогестерон) 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.

При длительном проведении ЗГТ увеличивается риск РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестероном и, возможно, монотерапию

эстрогеном. У женщин, получающих комбинированную терапию эстроген+прогестаген более 5 лет, отмечено увеличение риска РМЖ в 2 раза. При монотерапии эстрогеном увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагеном. Ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии риска развития РМЖ на фоне применения эстриола. ЗГТ, в частности комбинированными препаратами может увеличивать плотность маммографических изображений. Это может усложнять радиологическое обнаружение РМЖ.

Рак яичников

Рак яичников развивается значительно реже, чем РМЖ. Длительная монотерапия эстрогеном (по крайней мере, в течение 5-10 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ЗГТ комбинированными препаратами имеет сходный или незначительно меньший риск. Неизвестно, отличается ли риск при длительном приёме низкоактивных эстрогенов (таких, эстриол) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

ВТЭ

ЗГТ связана с увеличением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1,3-3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года применения ЗГТ, чем в более поздние сроки. У пациенток с подтверждённым тромбофилическим состоянием риск ВТЭ высокий, а ЗГТ может дополнительно его увеличивать. В связи с чем у таких женщин ЗГТ противопоказана.

Общепризнанными факторами риска ВТЭ является прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ >30 кг/м²), 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 ЗГТ за 4-6 недель до операции и возобновить только после восстановления полной мобильности женщины.

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 «тяжёлого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ эстриолом противопоказана.

Для женщин, получающим длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ЗГТ.

В случае развития ВТЭ терапию препаратом следует немедленно прекратить. Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении возможных признаков тромбоэмболических осложнений (например, отёка 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 ЗГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС и без неё.

Монотерапия эстрогенами

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, у женщин с гистерэктомией в анамнезе риск ИБС при монотерапии эстрогеном не увеличивается. Абсолютный риск ИБС несколько увеличивается при ЗГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами у пациенток старше 60 лет.

Ишемический инсульт

ЗГТ комбинированными препаратами и монотерапия эстрогеном сопряжена с увеличением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и времени после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большой степени зависит от возраста, соответственно и общий риск ишемического инсульта на фоне ЗГТ увеличивается с возрастом. Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не увеличивается.

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под тщательным врачебным наблюдением.

Эстриол является слабым антагонистом гонадотропина и не оказывает других значимых влияний на эндокринную систему.

Необходимо тщательно контролировать женщин с ранее существовавшей гипертриглицеридемией, потому что в редких случаях ЗГТ эстрогенами вызывала значительное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к развитию панкреатита.

Эстрогены вызывают увеличение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению общего циркулирующего гормона щитовидной железы, измеряемого как общий, связанный с белками йод; концентрации Т4 или концентрации Т3.

Также может увеличиваться концентрация других белков плазмы (ангиотензин-ренин-субстрат, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Когнитивная функция на фоне ЗГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске развития деменции у женщин в случае начала ЗГТ комбинированными препаратами или монотерапии эстрогеном в непрерывном режиме после 65 лет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат ДлэЖенс® эстри не влияет на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Суппозитории вагинальные, 0,5 мг.

По 5 суппозитория в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ. 2, 3 или 4 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com

Производитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия.

Юридический адрес:

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Адрес производственной площадки:

г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Представитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень»



Малых Н.Ю.