

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСТРОЖЕЛЬ

(OESTROGEL)

Склад:

діюча речовина: естрадіол (estradiol);

1 г гелю містить 0,6 мг естрадіолу (у вигляді естрадіолу гемігідрату);

допоміжні речовини: карбомер 980, триетаноламін, етанол 96 %, вода очищена.

1 натискування на флакон відповідає 1,25 г гелю або 0,75 мг естрадіолу.

Лікарська форма. Гель для місцевого застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий гель із запахом спирту.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Естрогени. Прості препарати природних та напівсинтетичних естрогенів.

Код АТХ G03C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрожель належить до групи природного фізіологічного естрогену. Активна речовина являється хімічно і біологічно ідентичною ендogenous людському естрадіолу. Можливе систематичне застосування 17 β -естрадіолу шляхом нанесення на неушкоджену шкіру. Естрожель коригує дефіцит продукції естрогену у жінок у менопаузі або після оварієктомії і полегшує симптоми менопаузи. Естроген запобігає втраті кісткової тканини, зумовленій менопаузою або оварієктомією.

При взаємодії зі специфічним рецептором естроген формує комплекс, який переважно стимулює синтез ДНК і білків на внутрішньоклітинному рівні і чинить метаболічні ефекти на рівні органів-«мішеней». Найбільш активним естрогеном на рецепторному рівні є естрадіол, який в основному синтезується у фолікулах яєчників у період, розпочинаючи з менархе і закінчуючи менопаузою. Естрожель також має естрогенний ефект відносно основних органів-

«мішеней», діючи не лише на яєчники, ендометрій і молочні залози, але також і на гіпоталамус, гіпофіз, піхву, матку і печінку. При цьому спостерігається ефект, аналогічний тому, що зазвичай має місце у фолікулярну фазу циклу.

Трансдермальне призначення Естрожелю дозволяє уникнути так званого ефекту первинного проходження через печінку, який є причиною посилення синтезу ангіотензиногену, ліпопротеїнів ЛНЩ (тригліцеридів) і деяких чинників згортання крові.

-

Інформація, отримана за даними клінічних досліджень

Полегшення симптомів менопаузи:

- полегшення симптомів менопаузи спостерігається з перших тижнів лікування;
- характер кровотеч відміни або аменореї залежить від індивідуально підібраної схеми дозування естрогену і прогестагенів.

Профілактика остеопорозу:

- Дефіцит естрогену в менопаузі пов'язаний з активацією метаболізму кісткової тканини і зменшенням кісткової маси. Ефект естрогену на мінеральну щільність кісткової тканини є дозозалежним. Захисний ефект триває до закінчення лікування. При припиненні застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) спостерігається зменшення кісткової маси з такою ж швидкістю, як у жінок, які не отримують лікування.

- Дані дослідження WHI (Women's Health Initiative) і метааналізу свідчать про те, що застосування ЗГТ у формі монотерапії естрогеном або в комбінації з прогестагенами у практично здорових жінок дозволяє скоротити ризик переломів шийки стегна, хребта і інших переломів, зумовлених остеопорозом. Застосування ЗГТ також може дозволити знизити ризик переломів у жінок з низькою щільністю кісткової тканини та/або зі встановленим діагнозом остеопорозу, проте дані з цього питання обмежені.

Фармакокінетика.

Упродовж перших кількох годин після нанесення гелю (впродовж 2-12 годин) рівні естрадіолу досягають значень, прямо пропорційних до дози і площі поверхні нанесення гелю.

Сироваткові концентрації естрадіолу при визначенні в експериментальних умовах через 24 години після щоденного нанесення 2,5 г і 5 г гелю на поверхню шкіри площею 750 см² в середньому досягали відповідно 75 пг/мл і 98 пг/мл (індивідуальні відмінності становили від мінімально 42 пг/мл до максимально 122 пг/мл при нанесенні 2,5 г гелю і від мінімально 67 пг/мл до максимально 160 пг/мл при нанесенні 5 г гелю). У середньому ці рівні залишалися стабільними і порівнянними впродовж 72 годин після щоденного нанесення гелю навіть при шести послідовних циклах лікування за даними інших експериментальних досліджень.

Рівні естрадіолу у крові залишаються постійними в однієї і тієї ж пацієнтки, навіть навіть після інтервалу в декілька місяців (індивідуальні відмінності становлять приблизно 11 %).

Трансдермальне призначення естрадіолу дозволяє уникнути ефекту первинного проходження через печінку: порівняно з фізіологічними рівні циркулюючих E2 і E1 коливаються від 0,78 до 0,97, таким чином, ці значення схожі з рівнями, що підтримуються, та порівнянні з тими, що спостерігаються до менопаузи. Після припинення терапії сироваткові рівні гормонів

повертаються до початкових рівнів приблизно через 76 годин, це стосується і концентрації кон'югованого естрадіолу, який виводиться з сечею.

Естрадіол

При трансдермальному застосуванні через шкіру проникає приблизно 10 % від дози естрадіолу, що наноситься.

Період напіввиведення естрадіолу з плазми крові становить приблизно 1 годину. Плазматичний кліренс цих метаболітів коливається від 650 до 900 літрів/добу/м².

Кількості естрадіолу, що потрапляють у кровообіг впродовж 24 годин після нанесення гелю на шкіру при щоденному застосуванні у дозі 2,5 г і 5 г, становлять відповідно близько 75 мкг/добу і 100 мкг/добу.

Естрадіол в основному метаболізується у печінці з утворенням естрону і кон'югатів (глюкуронідів, сульфатів); вони є значно менш активними і в основному виводяться з організму у формі глюкуронідів і сульфатів. Метаболіти так само беруть участь в ентерогепатичній циркуляції.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для корекції дефіциту естрогену і симптомів дефіциту естрогену, особливо при віковій або штучній менопаузі: вазомоторних порушень (припливи, нічна пітливість), трофічних розладів сечостатевого тракту (атрофічні вульвовагініти, диспареунія, нетримання сечі) і психічних розладів (порушення сну, астенія).

– Профілактика постменопаузального остеопорозу у жінок з наявністю високого ризику переломів, жінок, які не переносять інші лікарські препарати, схвалені для профілактики остеопорозу, або яким ці препарати протипоказані.

Досвід застосування цієї терапії жінкам віком від 65 років обмежений.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Рак молочної залози (діагностований, підозрюваний або в анамнезі).
- Діагностовані або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія).
- Вагінальні кровотечі нез'ясованої етіології.

- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Ідіопатичні тромбоемболічні захворювання вен, наявні або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ), емболія легеневої артерії).
- Виявлене підвищене згортання крові (наприклад дефіцит протейну С, протейну S або антитромбіну).
- Гостра тромбоемболія артерій, наявна або нещодавно перенесена (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда).
- Гострі захворювання печінки, наявні або в анамнезі (до нормалізації лабораторних показників функцій печінки).
- Наявні тяжкі ураження печінки або порушення функції печінки при залишкових підвищених рівнях функціональних печінкових тестів в анамнезі.
- Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Естрожель не стимулює надмірний синтез білків печінки при його застосуванні у звичайних дозах: він не чинить ніякого несприятливого ефекту на ліпідний обмін, чинники згортання крові (фібриноген, активність антитромбіну II), на рівні циркулюючого субстрату реніну, на білки, що зв'язують статеві гормони; таким чином, він не сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії.

У той же час метаболізм естрогену може посилюватися при одночасному застосуванні індукторів ферментів, зокрема ферментів цитохрому P450, таких як протисудомні препарати (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, мепробамат і фенілбутазон), або протимікробних препаратів (таких як рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц).

Інгібітори CYP3A4, такі як еритроміцин, кларитроміцин, кетоконазол, інтраконазол та грейпфрутовий сік, можуть підвищити концентрацію естрогенів у плазмі крові та спричинити розвиток небажаних реакцій.

При застосуванні разом з циклоспорином можливе зменшення виведення циклоспорину печінкою та підвищення рівня циклоспорину, креатиніну та трансаміназ у плазмі крові.

Ритонавір і нелфінавір, хоча і відомі як потужні інгібітори ферментів, при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами діють як індуктори.

Рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть підсилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів.

При трансдермальному застосуванні препарат минає ефект «першого проходження» через печінку, отже, трансдермально нанесені естрогени і прогестагени меншою мірою піддаються впливу індукторів ферментів, ніж гормони, застосовані внутрішньо.

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може призвести до зниження ефекту і зміни характеру вагінальних кровотеч.

Особливості застосування.

При лікуванні симптомів постменопаузи ЗГТ слід застосовувати тільки у разі, якщо ці симптоми впливають на якість життя. У будь-якому випадку, принаймні 1 раз на рік, необхідно проводити ретельний аналіз співвідношення ризику і користі. Продовжувати застосування ЗГТ можна тільки у разі, якщо користь переважає можливий ризик.

Дані про ризики, пов'язані із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак через низький рівень абсолютного ризику у молодих жінок співвідношення користі і ризиків у таких жінок може бути більш сприятливим, ніж у жінок літнього віку.

Клінічне обстеження і спостереження

Перед початком або повторним призначенням ЗГТ лікарю необхідно зібрати повний особистий і сімейний анамнез пацієнтки, слід провести медичне (включаючи органи малого таза і грудні залози) обстеження з метою виявлення можливих протипоказань і дотримання необхідної обережності при призначенні препарату. Під час лікування також рекомендується виконувати регулярне медичне обстеження, частота і вид якого повинні підбиратися індивідуально для кожної пацієнтки.

Жінок необхідно проінформувати про зміни у стані молочних залоз, про які вони повинні повідомляти лікарю або медсестрі (див. представлений нижче розділ «Рак молочної залози»). У процесі лікування слід проводити регулярні обстеження, у тому числі мамографію. Частота і вид методів, що входять до нього, визначаються для кожної пацієнтки індивідуально, згідно з сучасними практичними рекомендаціями.

Стани, що вимагають спостереження

Дослідження, включаючи мамографію, необхідно проводити відповідно до прийнятих норм і адаптувати до індивідуальних клінічних потреб кожної пацієнтки.

Якщо будь-який із нижченаведених станів наявний, зустрічався раніше і/або загострювався у період вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнтка має знаходитися під постійним наглядом лікаря. Ці стани, у деяких випадках, можуть рецидивувати або загострюватися під час лікування Естрожелем, зокрема лейоміома (фіброміома) матки або ендометріоз, попередні або наявні чинники ризику тромбоемболічних ускладнень (див. вище), фактори ризику естрогензалежних пухлин (наприклад, I ступінь спадковості раку молочної залози), артеріальна гіпертензія, порушення функції печінки (наприклад аденома печінки), цукровий діабет з ураженням судин або без ураження, холелітіаз, мігрень або тяжкі головні болі, системний червоний вовчак, гіперплазія ендометрія в анамнезі, епілепсія, бронхіальна астма, отосклероз, спадковий набряк Квінке.

При одночасному призначенні прогестагенів слід враховувати протипоказання до їх застосування: вагітність – для прогестагенів з андрогенною активністю, рак молочної залози, яєчників або ендометрія – для прогестагенів з естрогенною активністю.

Слід дотримуватися обережності при наявності чинників ризику серцево-судинних ускладнень, коронарних та/або цереброваскулярних ускладнень, імовірність розвитку яких зростає при наявності артеріальної гіпертензії та/або у пацієнток, які палять.

При змінах, що виявляються при пальпації молочних залоз, потрібне проведення додаткового

гінекологічного обстеження відповідного обсягу на будь-якому етапі лікування. Так само необхідно проконсультуватися з лікарем при виникненні нерегулярних вагінальних кровотеч (за винятком менструальноподібних реакцій, що виникають на тлі перерви застосування препарату), головного болю або порушень зору, болісного набряку нижніх кінцівок або болю у животі.

Причини, що вимагають негайного припинення лікування

Терапію необхідно негайно припинити у разі виявлення протипоказань до її проведення або при наявності таких станів: жовтяниця або тяжкі порушення функції печінки, значне підвищення артеріального тиску, виникнення нових епізодів мігреньоподібного головного болю, вагітність або підозра на вагітність.

Гіперплазія ендометрія та карцинома

У жінок з інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії та карциноми ендометрія підвищується, коли застосовують лише естрогени протягом тривалого часу. У пацієнток, які приймають лише естроген, спостерігалось збільшення ризику розвитку раку ендометрія у 2-12 разів порівняно з жінками, які не приймають цей препарат, залежно від тривалості лікування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом принаймні 10 років.

Таким чином, у пацієнток з інтактною маткою застосування Естрожелю обов'язково має супроводжуватися циклічним призначенням прогестагенів. Одночасне призначення прогестагенів протягом як мінімум 12 днів впродовж місяця/ 28-денного циклу або безперервне лікування комбінацією естрогену та прогестагену жінок без попередньої гістеректомії запобігає надмірному ризику, пов'язаному із ЗГТ тільки естрогеном.

У перші місяці лікування можливе виникнення проривних кровотеч або кров'яних виділень. Якщо вони з'являються після деякого часу на тлі лікування і зберігаються після відміни терапії, необхідно проводити пошук причини їх виникнення, що може вимагати проведення біопсії ендометрія з метою виключення злоякісної етіології вказаних симптомів.

Монотерапія естрогеном може призводити до виникнення передракових процесів і до злоякісної трансформації залишкових вогнищ ендометріозу. На даний час у жінок після гістероектомії, що виконана з приводу ендометріозу, слід розглядати питання про додавання прогестагену до замісної терапії естрогеном, оскільки відомо, що при цьому можливе збереження вогнищ ендометріозу.

Рак молочної залози

Загальні дані свідчать про підвищений ризик розвитку раку молочної залози у жінок, які приймають комбінацію естрогену та прогестагену, а також, можливо, і у жінок, яким застосовують ЗГТ лише естрогеном, залежно від тривалості застосування ЗГТ.

Лікування комбінацією естрогену та прогестагену

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Women's Health Initiative (Ініціатива заради здоров'я жінок), а також в епідеміологічних дослідженнях, включаючи Million Women Study (Дослідження мільйона жінок), було показано збільшення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які одержували комбіновану терапію естрогеном і прогестагеном, приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування тільки естрогеном

У той же час у дослідженні WHI не спостерігалось збільшення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які перенесли гістеректомію та яким застосовували ЗГТ тільки естрогеном. В обсерваційних дослідженнях спостерігалось головним чином незначне збільшення ризику розвитку раку молочної залози, який був істотно нижче, ніж у жінок, які отримували комбінації естрогену та прогестагену (див. розділ «Побічні реакції»).

Збільшення ризику стає значущим через кілька років застосування і повертається до початкового рівня через кілька років (максимум 5 років) після припинення терапії.

При застосуванні ЗГТ, зокрема при комбінованому застосуванні естрогену і прогестагену, спостерігається збільшення щільності молочної залози при мамографії, що може негативно впливати на точність діагностики раку молочної залози променевими методами.

Венозні тромбоемболічні ускладнення

Застосування ЗГТ асоціюється зі збільшенням у 1,3–3 рази відносного ризику виникнення епізодів венозних тромбоемболій (ВТЕ), тобто тромбозів глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. Розвиток такого явища є більш імовірним впродовж першого року проведення ЗГТ, ніж пізніше (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з діагностованою тромбофілією мають підвищений ризик розвитку ВТЕ, а проведення ЗГТ може додатково збільшити цей ризик. Таким чином, проведення ЗГТ протипоказане цим пацієнтам (див. розділ «Протипоказання»).

Загальновизнаними чинниками ризику ВТЕ є ВТЕ в особистому або сімейному анамнезі, виражене ожиріння (IMT (індекс маси тіла) $> 30 \text{ кг/м}^2$), системний червоний вовчак (СЧВ), прийом естрогенів, літній вік, велике хірургічне втручання, тривала іммобілізація, вагітність/післяпологовий період та рак. Єдина думка відносно ролі варикозного розширення вен для розвитку венозних тромбозів відсутня.

Пацієнти з ВТЕ в анамнезі і пацієнти з тромбофілією представляють групу високого ризику для розвитку ВТЕ. Застосування ЗГТ може збільшувати цей ризик. У пацієток з особистим або сімейним анамнезом тяжких ВТЕ або при наявності в анамнезі повторних спонтанних викиднів необхідно проводити обстеження для виключення схильності до тромбофілії. Якщо в анамнезі у пацієнтки немає венозної тромбоемболії, але вона має близьких родичів, які перенесли тромбоемболію у молодому віці, можна запропонувати скринінг, коли обмеження будуть ретельно переглянуті (за допомогою скринінгу визначається лише частина тромбофілічних порушень). Якщо було виявлено тромбофілічне порушення, яке проявляється у вигляді тромбозу у родичів, або якщо порушення є тяжким (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S або протеїну C чи поєднання порушень), проведення ЗГТ протипоказане.

До проведення ретельної оцінки тромбофілічних чинників і початку антикоагулянтної терапії проведення ЗГТ для цієї групи пацієнтів вважається протипоказаним. Жінки, які вже отримують антикоагулянти, вимагають особливої уваги та оцінки співвідношення ризику і переваг ЗГТ.

Ризик ВТЕ може тимчасово збільшуватися при тривалій іммобілізації, при тяжких травмах або великих хірургічних втручаннях. Як і в усіх пацієнтів, у післяопераційний період особливу увагу слід приділяти профілактиці ВТЕ. Оскільки тривала іммобілізація є наслідком планових хірургічних втручань, особливо на черевній порожнині або при ортопедичних операціях на

нижніх кінцівках, як один з профілактичних заходів слід розглянути тимчасове припинення ЗГТ терміном на 4–6 тижнів перед операцією. Відновити ЗГТ можна тільки після повного відновлення рухливості пацієнтки.

Якщо ВТЕ розвивається після початку лікування, лікування слід перервати. Пацієнтку слід проінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні можливих симптомів тромбоемболії (наприклад, болісного набряку ніг, раптового болю у грудях або задишки).

Ішемічна хвороба серця

У контрольованих рандомізованих дослідженнях не було показано профілактичних властивостей щодо інфаркту міокарда у жінок з ішемічною хворобою серця або без неї, які отримували ЗГТ комбінацією естрогену та прогестагену або тільки естрогеном.

Лікування комбінацією естрогену та прогестагену

Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця при застосуванні ЗГТ комбінацією естрогену та прогестагену дещо підвищується. Оскільки вихідний абсолютний ризик розвитку ішемічної хвороби серця значним чином залежить від віку, кількість додаткових випадків розвитку ішемічної хвороби серця внаслідок застосування естрогену та прогестагену є дуже малою у здорових жінок, вік яких наближається до менопаузи, але збільшується у старших жінок.

Лікування тільки естрогеном

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не спостерігалось підвищеного ризику розвитку ішемічної хвороби серця у жінок після гістеректомії, які отримували лікування тільки естрогеном.

-

Церебральні судинні ускладнення (ішемічний інсульт)

Лікування комбінацією естрогену та прогестагену і лікування тільки естрогеном збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту у 1,5 рази або менше. Відносний ризик не має залежності від віку або часу, що минув після настання менопаузи. Однак, оскільки вихідний ризик розвитку інсульту значним чином залежить від віку, загальний ризик розвитку інсульту у жінок, яким застосовують ЗГТ, буде збільшуватися з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

Рак яєчників

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочної залози. Дані епідеміологічних досліджень при проведенні великого метааналізу свідчать про незначне підвищення ризику у жінок, які отримували ЗГТ тільки естрогеном або комбінацією естрогену та прогестагену, що стає очевидним протягом 5 років лікування і поступово зменшується після припинення лікування.

За результатами інших досліджень, включаючи дослідження WHI, припускають існування подібного або дещо меншого ризику при застосуванні комбінованої ЗГТ (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші стани

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі, тому пацієнтки з порушенням функції серця і нирок повинні перебувати під особливим контролем. Пацієнтки з кінцевою стадією ниркової недостатності потребують особливо уважного спостереження, оскільки слід очікувати підвищення рівня діючих речовин Естрожелю у крові.

Зміни толерантності до глюкози спостерігалися у деяких пацієнток, які приймали естроген/прогестагенові препарати. Естрожель може підвищувати чутливість до інсуліну і прискорювати його елімінацію. У хворих на цукровий діабет слід уважно стежити за рівнем глюкози крові у перші місяці ЗГТ.

Відомо про підвищення ризику виникнення хірургічно підтвердженої жовчнокам'яної хвороби у постменопаузі у жінок, які приймали естрогени.

Застосування естрогенів може змінити результати деяких ендокринологічних тестів, показників функцій печінки.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтками з гіпертригліцеридемією, які застосовують монотерапію естрогеном або замісну гормональну терапію, з огляду на описані окремі випадки вираженого підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові, що може призводити до розвитку панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень тиреоїдзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення рівня циркулюючої кількості гормонів щитовидної залози, вимірюваного за допомогою протеїнзв'язаного йоду, концентрації Т4 (колонковий або радіоімунний метод дослідження) або концентрації Т3 (радіоімунний метод дослідження). Підвищення рівня Т3 знижується, що відображає підвищений ТЗГ, концентрації вільних Т4 і Т3 не змінюються. Можуть підвищуватися концентрації у сироватці крові інших зв'язуючих протеїнів, наприклад кортикоїдзв'язуючий глобулін (КЗГ), глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що призводить до підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих стероїдних гормонів відповідно. Концентрації вільного або біологічно активного гормону залишаються незмінними. Концентрація інших протеїнів плазми крові може підвищуватися (ангіотензин/ренін субстрат, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмін).

Зрідка може виникати хлоазма, особливо у жінок з наявністю в анамнезі хлоазми у період вагітності. Жінкам зі схильністю до хлоазми слід звести до мінімуму вплив сонячного світла або ультрафіолетового випромінювання під час ЗГТ.

Переконливі докази поліпшення когнітивних функцій при застосуванні ЗГТ відсутні. У дослідженні WHI показана тенденція до можливого збільшення ризику деменції у жінок при довготривалому застосуванні ЗГТ, які розпочинають комбіновану терапію на основі кон'югованого естрогену і медроксипрогестерону ацетату у віці від 65 років. Залишається невідомим, чи застосовні ці спостереження для молодших жінок у постменопаузі або при застосуванні інших видів ЗГТ.

Необхідний ретельний контроль за станом пацієнток у таких випадках:

ішемічний інсульт при атеросклерозі, крововилив у мозок, оклюзія вен сітківки, ожиріння у зв'язку з ризиком венозного тромбозу, постільний режим та підготовка до планової операції (бажано відмінити лікування за 1 місяць до операції). Пильного нагляду потребують пацієнтки з доброякісною пухлиною шкіри, пролактинсекретуючою пухлиною гіпофіза, отоспонгіозом чи свербіжем в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю. Лікування Естрожелем слід негайно припинити у разі підтвердження вагітності або при підозрі на вагітність. Загроза переривання вагітності і пригнічення лактації не є показаннями для застосування терапії естрогеном. За даними епідеміологічних досліджень не було підтверджено додаткового ризику виникнення вроджених вад плода внаслідок застосування естрогену на ранніх термінах вагітності у разі її пізнього діагностування. Разом з цим слід зазначити, що штучно припиняти вагітність жінкам, які приймали естрогени чи естропрогестагени на ранніх строках вагітності у разі її пізнього діагностування, не потрібно. На даний час не було виявлено доказів тератогенного ефекту або фетотоксичної дії за даними епідеміологічних досліджень у вагітних жінок при випадковому застосуванні терапевтичних доз естрогену.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані відсутні, але слід враховувати можливість розвитку реакцій з боку нервової системи – запаморочення, сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати трансдермально.

Дозування підбирати залежно від індивідуальних потреб.

Для лікування симптомів постменопаузи мінімальна ефективна доза становить 1,25 г гелю на добу (0,75 мг естрадіолу), застосування рекомендується впродовж 21–28 днів на місяць. Доза варіює залежно від потреб пацієнтки, при цьому середня доза становить 2,5 г гелю на добу. На початку або при продовженні лікування симптомів, пов'язаних із менопаузою, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу по можливості впродовж найкоротшого періоду (див. також розділ «Особливості застосування»).

Для жінок з інтактною маткою тривале лікування із застосуванням естрогену без прогестагену не рекомендується у зв'язку з можливим ризиком розвитку небажаних явищ з боку ендометрія (залозисто-кістозна гіперплазія, дисплазія, при якій збільшується ризик розвитку раку ендометрія); лікування слід проводити як мінімум упродовж 3 тижнів поспіль, потім слід зробити перерву на 1 тиждень, одночасно перорально призначати прогестагени впродовж 12–14 днів на місяць/ 28-денний цикл. Лікування можна проводити з 1 по 25 день місяця одночасно з пероральним прийомом прогестагену, якщо необхідно. Під час тижневої перерви можуть виникнути кровотечі, зумовлені зниженням рівня гормонів. Рекомендується застосування тільки таких прогестагенів, прийом яких дозволений одночасно з естрогеном.

У той же час тривала терапія естрогеном може бути показана жінкам після гістеректомії або при появі виражених симптомів недостатності естрогену після припинення лікування. В останньому випадку впродовж перших 12–14 днів щомісячно можна призначати прогестерон. Тільки у випадках відомого діагнозу ендометріозу одночасний прийом прогестагену у жінок після гістеректомії не рекомендується.

Дозування при необхідності можна коригувати після 2–3 циклів лікування залежно від клінічної симптоматики, а саме:

- при появі симптомів гіперестрогенії, таких як відчуття напруження у молочних залозах, відчуття переповнення у ділянці живота і тазу, тривожність, нервозність, агресивність, дозу слід знизити;

- при симптомах гіпоестрогенії, таких як припливи, що зберігаються, сухість піхви, головні болі і порушення сну, астенія, схильність до депресії, дозу слід збільшити.

У разі, якщо пропущено прийом однієї дози, наступного дня не слід застосовувати подвійну дозу. Якщо наступну дозу необхідно застосувати протягом менше 12 годин, слід дочекатися наступного застосування дози. Якщо наступну дозу слід нанести більше ніж через 12 годин, негайно наносити пропущену дозу, а наступну дозу наносити у звичайний час. При пропусках доз збільшується ризик кров'яних виділень і кровотеч.

Спосіб застосування

Рекомендується наносити дозу на найбільші ділянки шкіри, переважно на ділянку передпліччя, плеча та/або надпліччя або на велику поверхню неушкодженої шкіри. Необхідно уникати нанесення на шкіру молочної залози і слизові оболонки вульво-вагінальної ділянки.

Гель слід наносити пацієнткам самостійно, ввечері або вранці, переважно після процедур вечірнього або вранішнього туалету, в один і той же самий час щодня. Для цього необхідно зняти ковпачок з флакона і сильно натиснути на помпу-дозатор, підставивши іншу руку для збирання гелю. При 1 натискуванні на помпу-дозатор вивільняється 1,25 г гелю, що дорівнює половині добової дози. Доза, що вивільняється при першому натискуванні, може бути неточною. Її рекомендується викинути. Флакон розрахований на 64 натискування. Після 64 натискувань кількість гелю, що вивільняється при одному натискуванні, може бути меншою, ніж потрібно. Тому не рекомендується використовувати флакон після 64 натискувань на помпу-дозатор.

Наносити гель слід тонким шаром на поверхню шкіри у вищезазначених місцях. Якщо після нанесення шкіра залишається жирною впродовж більше 3 хвилин, це означає, що вкрита гелем поверхня шкіри була занадто малою. Слід намагатися нанести гель на більшу поверхню тіла при наступному застосуванні.

Після нанесення гелю слід ретельно вимити руки.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

У разі передозування можливе виникнення головного болю, нервозності, напруження у молочних залозах і вагінальної кровотечі та явищ, зазначених у розділі «Побічні реакції» (ознаки надмірної кількості естрогенів). Ці симптоми звичайно зникають при відміні лікування чи зменшенні дози.

Побічні реакції.

Нижче наведені усі можливі побічні ефекти, особливо побічні ефекти, що спостерігаються максимум у 10 % пацієнтів.

Оцінку частоти розвитку побічних реакцій проводили за такими критеріями: $> 1/100$, $< 1/10$ - часто; $> 1/1000$, $< 1/100$ - нечасто.

Психічні порушення: часто - нервозність, депресивні розлади.

З боку нервової системи: часто - головний біль; нечасто - мігрень, запаморочення, сонливість.

З боку серцево-судинної системи: нечасто - тромбоз глибоких або поверхневих вен, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - біль у животі, шлункові коліки, здуття живота, нудота, блювання.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто - відхилення від норми функціональних показників печінки, аденома печінки, холелітіаз.

З боку шкіри і підшкірних тканин: нечасто - шкірні висипання, свербіж, хлоазма.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто - дисменорея, менорагії, кровотечі (кров'яні виділення), порушення менструального циклу, лейкорей; нечасто - доброякісні пухлини молочних залоз, поліпи ендометрія, збільшення розмірів лейоміоми матки, ендометріоз, мастодія, прогресування естрогензалежних пухлин.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто - м'язові суди, біль у кінцівках; нечасто - артралгія.

Загальні порушення та стан місця нанесення: нечасто - периферичні набряки, затримка натрію, відчуття набряку, зміни маси тіла.

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях.

З боку нервової системи: неспокій.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: синусит, риніт.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття.

З боку гепатобіліарної системи: діарея.

З боку репродуктивної системи: біль у молочних залозах, метрорагія, вагініт, вагінальна кровотеча, ендометріальні розлади, зміни тесту Папаніколау.

Загальні порушення: інфекції, біль у спині, грипозоподібний синдром, астения.

Побічні реакції, отримані при проведенні клінічних випробувань та у післяреєстраційному періоді.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): міома.

З боку імунної системи: загострення спадкового ангіоневротичного набряку.

Порушення метаболізму та харчування: підвищення апетиту, гіперхолестеринемія.

Психічні порушення: зміни лібідо і настрою, тривожність, безсоння, апатія, емоційна лабільність, порушення концентрації уваги, ейфорія, збудження.

З боку нервової системи: парестезії, тремор.

З боку органів зору: порушення зору, сухість очей.

З боку серцево-судинної системи: посилене серцебиття, підвищення артеріального тиску, порушення мозкового кровообігу, поверхневий флебіт, пурпура.

З боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади: утруднене дихання, нежить.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, диспепсія, діарея, ректальні симптоми.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки та відтоку жовчі, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірних тканин: акне, облісіння, сухість шкіри, контактний дерматит, екзема, зміни нігтьової пластини, вузлуваті зміни шкіри, гірсутизм.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: суглобові симптоми.

З боку нирок та сечовидільної системи: збільшення частоти позивів до сечовипускання та частоти сечовипускання, нетримання сечі, цистит, знебарвлення сечі, гематурія.

З боку репродуктивної системи: чутливість/біль/напруження у молочних залозах, вагінальні виділення, вульварні/вагінальні симптоми, збільшення молочних залоз, гіперплазія ендометрія, маткові симптоми.

Загальні порушення і реакції у місці введення: подразнення, біль, гіпергідроз, підвищена втомлюваність, відхилення лабораторних показників від норми, астенія, гіпертермія, грипозні симптоми, нездужання.

Інші побічні реакції, що виникали при комбінованій терапії естроген-прогестагенами.

Порушення роботи жовчного міхура, геморагічний висип.

Ризик розвитку раку яєчників.

Довготривале застосування ЗГТ тільки естрогеном і комбінацією естрогену та прогестагену асоційоване з незначним збільшенням ризику розвитку раку яєчників (див. розділ «Особливості застосування»). Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень продемонстрував підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які наразі застосовують ЗГТ, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували ЗГТ (відносний ризик (ВР) 1,43, 95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,31–1,56). Серед жінок віком від 50 до 54 років застосування ЗГТ протягом 5 років спричиняє один додатковий випадок на 2000 жінок. Серед жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовують ЗГТ, у 2 на 2000 жінок розвивається рак яєчників протягом 5-річного періоду.

Ризик розвитку тромбоемболії вен.

ЗГТ пов'язана з 1,3-3-разовим ризиком розвитку венозної тромбоемболії, наприклад тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Розвиток хвороби найімовірніший у перший рік застосування ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»). Результати досліджень WHI представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження WHI: додатковий ризик розвитку венозної тромбоемболії протягом 5 років застосування

Віковий діапазон (років)	Показник захворюваності на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років	Відносний ризик з 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовують ЗГТ
Тільки пероральний естроген*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Комбінація перорального естрогену та прогестагену			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*Дослідження за участю жінок після гістеректомії.			

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищується у пацієток віком від 60 років, які застосовують ЗГТ комбінацією естрогену та прогестагену (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик розвитку ішемічного інсульту.

Відносний ризик ішемічного інсульту зростає у 1,5 раза у пацієток, які застосовують як монотерапію естрогенами, так і комбіновану терапію естроген-прогестагенами. Ризик геморагічного інсульту упродовж ЗГТ не підвищується.

Відносний ризик не залежить від віку або тривалості лікування, проте ризик як такий, очевидно, залежить від віку, тому загальний ризик розвитку інсульту з віком підвищується у пацієток, які застосовують ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2

Об'єднані дані всіх досліджень WHI: додатковий ризик розвитку ішемічного інсульту* протягом 5 років застосування

Вік (років)	Показник захворюваності на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років	Відносний ризик з 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, протягом 5 років
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
*Диференціація між ішемічним і геморагічним інсультом не проводилася.			

Ризик розвитку раку молочної залози.

Повідомлялося про збільшення ризику розвитку раку молочної залози у 2 рази або менше у жінок, які отримували лікування комбінацією естрогену та прогестагену протягом періоду більше 5 років.

Ризик при проведенні лікування тільки естрогеном є істотно нижчим порівняно з лікуванням комбінацією естрогену та прогестагену.

Рівень ризику залежить від тривалості лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче представлені результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (WHI) і найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS).

Таблиця 3

MWS (Million Women Study): оцінка додаткового ризику розвитку раку молочної залози після 5 років лікування

Віковий діапазон (років)	Додаткові випадки на 1000 жінок, які ніколи не застосовували ЗГТ, протягом 5 років*	Відносний ризик [#] з 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, протягом 5 років (95 % ДІ)
ЗГТ тільки з естрогеном			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
ЗГТ з комбінацією естрогену та прогестагену			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Взято з вихідного рівня випадків у розвинених країнах.

Загальне відношення ризиків. Відносний ризик не є постійним, він збільшується зі збільшенням тривалості лікування.

Примітка: оскільки вихідні показники захворюваності на рак молочної залози відрізняються у різних країнах ЄС, кількість додаткових випадків раку молочної залози також пропорційно змінюється.

Таблиця 4

Дослідження WHI в США: додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5 років лікування

Віковий діапазон (років)	Показник захворюваності на 1000 жінок у групі плацебо протягом 5 років	Відносний ризик з 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, протягом 5 років (95 % ДІ)	
ККЕ [#] , тільки з естрогеном				
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 - 0)*	
ККЕ МПА ^{##} , естроген-прогестаген†				
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)	

* У жінок без матки дослідження WHI не продемонструвало підвищеного ризику розвитку раку молочної залози. ‡ Коли аналіз був обмежений жінками, які не застосовували ЗГТ до початку дослідження, протягом перших 5 років лікування не спостерігалось ніякого підвищеного ризику: через 5 років ризик був вище порівняно з тими, хто не застосовує ЗГТ. #ККЕ – кон'югований кінський естроген. ##МПА – медроксипрогестерону ацетат.	
---	--

Ризик розвитку раку ендометрія.

Ризик розвитку раку ендометрія становить приблизно 5 на кожних 1000 жінок з маткою, які не застосовують ЗГТ.

Жінкам з маткою застосування ЗГТ тільки з естрогеном не рекомендується, оскільки це підвищує ризик розвитку раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»).

Залежно від тривалості лікування і дози естрогену збільшення ризику розвитку раку ендометрія за даними епідеміологічних досліджень варіювало від 5 до 55 додаткових випадків на 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Додавання прогестагену до лікування тільки естрогеном протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищеному ризику. У дослідженні Million Women Study (MWS) застосування комбінованої (послідовної або безперервної) ЗГТ впродовж п'яти років не збільшувало ризик розвитку раку ендометрія [BP 1,0 (0,8–1,2)].

При застосуванні комбінованої терапії естрогеном і прогестагенами повідомлялося про розвиток таких побічних ефектів:

- доброякісні і злоякісні естрогензалежні пухлини, наприклад рак ендометрія;
- венозні тромбоемболічні ускладнення (тобто тромбоз глибоких вен таза і нижніх кінцівок або тромбоемболії легеневої артерії). Ці ускладнення частіше розвиваються у жінок, які отримують ЗГТ, порівняно з жінками, які не отримують ЗГТ. Додаткова інформація зазначена в розділах «Протипоказання» і «Особливості застосування»;
- інфаркт міокарда та інсульт;
- захворювання жовчного міхура;
- інфекції жовчовивідних шляхів;
- порушення з боку шкіри і підшкірних тканин: хлоазма, поліморфна еритема, вузликова еритема, судинна пурпура;
- можлива деменція у віці від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведені побічні явища, що потребують коригування дози залежно від ознак недостатності або збільшення кількості естрогенів:

ознаки недостатньої кількості естрогенів: припливи, частий головний біль, мігрень, сухість піхви, подразнення очей при застосуванні контактних лінз;

ознаки перебільшення кількості естрогенів: нудота, блювання, різь у животі, метеоризм, набряк молочних залоз, роздратованість, набряки, відчуття тяжкості у ногах, посилення секреції з шийки матки;

інші можливі побічні явища: маткові кровотечі (необхідно виключити інші причини, як, наприклад, ендометріоз), галакторея (необхідно виключити аденому гіпофіза), загострення епілепсії, хлоазма або меланоз.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливим є збір повідомлень про підозрювані небажані реакції. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

По 80 г у флаконі з дозуючим пристроєм; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

- 1) Безен Меньюфекчурінг Белджіум;
- 2) Лабораторії Безен Інтернешнл.

Місцезнаходження **виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

- 1) Грот-Бігарденштрат 128, 1620 Дрогенбос, Бельгія;
- 2) 13 рю Пер'є, Монруж, 92120, Франція.

Заявник.

Безен Хелскеа СА.

Місцезнаходження заявника.

Рю Вашингтон 80, 1050 Іксель, Бельгія.