

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОВЕСТИН^а

(OVESTIN^а)

Склад:

діюча речовина: estriol;

1 г крему містить естріолу 1 мг;

допоміжні речовини: октилдодеканол, цетилпальмітат, гліцерин, спирт цетиловий, спирт стеариловий, полісорбат 60, сорбітанстеарат, кислота молочна, хлоргексидин, натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Крем вагінальний.

Основні фізико-хімічні властивості: гомогенна, однорідна маса кремоподібної консистенції від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Прості препарати природних і напівсинтетичних естрогенів. Код АТХ G03C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Овестин^а містить природний жіночий гормон естріол. На відміну від інших естрогенів, естріол короткодійний. Він компенсує зменшення продукції ендогенного естрогену в жінок. У разі атрофічного вагініту естріол, що вводиться вагінально, нормалізує епітелій сечостатевого тракту і сприяє відновленню нормальної мікрофлори та фізіологічного рівня рН у піхві.

Лікування вагінальних симптомів дефіциту естрогену: естроген, що вводиться вагінально, полегшує симптоми атрофічного вагініту, спричиненого дефіцитом естрогену в жінок у постменопаузі.

Інформація клінічних досліджень

Згідно інформації, яка отримана під час клінічних досліджень, зниження вагінальних симптомів відбувалося протягом перших тижнів лікування. Також, згідно клінічних досліджень, вагінальна кровотеча після лікування препаратом Овестин[®] виникала тільки у рідкісних випадках. У разі виникнення вагінальної кровотечі під час лікування вагінальним кремом Овестин[®] жінці слід звернутися до свого лікаря. Необхідно досліджувати усі випадки кровотечі з піхви під час застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Інтравагінальне введення естріолу забезпечує оптимальну біодоступність у місці дії. Естріол також всмоктується у системний кровотік, про що свідчить швидке збільшення концентрації некон'югованого естріолу в плазмі крові.

Розподіл

Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) досягається через 1–2 години після нанесення. Після вагінального введення естріолу у дозі 0,5 мг величина C_{max} становила приблизно 100 пг/мл, мінімальна концентрація у плазмі (C_{min}) – приблизно 25 пг/мл, а середня концентрація ($C_{average}$) – приблизно 70 пг/мл. Після 3 тижнів щоденного вагінального введення естріолу у дозі 0,5 мг $C_{average}$ зменшилася до 40 пг/мл.

У клінічному дослідженні середній рівень у плазмі крові, виміряний через 12 годин після нанесення крему естріолу протягом 12 тижнів застосування, становив 8,5 пг/мл (міжквартильний діапазон 3,3–24,3). Після застосування препарату 3 рази на тиждень протягом 21 місяця (міжквартильний діапазон 9,2–38,4) середній рівень естріолу в сироватці крові у пацієнок із хронічним перебігом захворювання становив 5,5 пг/мл (міжквартильний діапазон 1,9–10,2).

Біотрансформація

Майже весь (90 %) естріол у плазмі зв'язується з альбуміном у плазмі крові і, на відміну від інших естрогенів, майже не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Метаболізм естріолу відбувається переважно шляхом кон'югації та декон'югації під час ентерогепатичної циркуляції.

Виведення

Оскільки естріол є кінцевим продуктом метаболізму, він в основному виводиться у кон'югованій формі із сечею. Лише незначна частина (приблизно 2 %) виділяється з калом, переважно у вигляді некон'югованого естріолу. Період напіввиведення після вагінального застосування становить приблизно 6–9 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування симптомів вагінальної атрофії, спричиненої дефіцитом естрогену, в жінок у постменопаузі.

- Перед- і післяопераційне лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях.
- Як допоміжний засіб для діагностики при сумнівних випадках атрофічної картини цервікального мазка (тип III мазка за Папаніколау) у разі виявлення аномальних клітин, які вказують на атрофію епітелію.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Встановлений, перенесений або підозрюваний рак молочної залози.
- Встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія).
- Вагінальна кровотеча невизначеної етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Попередня або наявна венозна тромбоемболія (ВТЕ) (тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії).
- Встановлені тромбофілічні порушення (наприклад, дефіцит протейну С, протейну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Активне або нещодавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).
- Захворювання печінки гострої стадії або захворювання печінки в анамнезі, після якого показники функції печінки не повернулися до нормальних величин.
- Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Завдяки вагінальному застосуванню та мінімальній системній абсорбції клінічно значущі взаємодії при застосуванні лікарського засобу Овестин^а малоімовірні. Однак слід враховувати взаємодію з іншими місцевими вагінальними препаратами.

Метаболізм естрогенів (і прогестагенів) може посилюватися при їх супутньому застосуванні з препаратами, здатними індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти цитохрому P450, наприклад з такими препаратами, як протисудомні засоби (зокрема фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), антибактеріальні/антивірусні засоби (зокрема рифампіцин, рифабутин, невірапін та ефавіренц), а також рослинні препарати, у яких міститься звіробій (*Hypericum Perforatum*).

Ритонавір і нелфінавір є відомими сильними інгібіторами, але вони, навпаки, проявляють індукуючі властивості при застосуванні зі стероїдними гормонами.

Клінічно значуще підвищення метаболізму естрогенів і прогестагенів може призвести до зниження ефективності препарату Овестин[®] та до зміни характеру кровотечі.

Особливості застосування.

Для лікування постменопаузальних симптомів гормональну замісну терапію (ГЗТ) необхідно розпочинати тільки у разі виникнення симптомів, що негативно впливають на якість життя. У будь-якому випадку для точного визначення ризику та переваг необхідно проводити ретельну оцінку щонайменше 1 раз на рік та продовжувати ГЗТ лише доти, поки переваги від лікування переважають ризик.

Докази щодо ризиків, пов'язаних із ГЗТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак через низький абсолютний ризик у молодих жінок баланс «за» та «проти» може бути більш позитивним для них, ніж для жінок старшого віку.

Медичний огляд/наступне спостереження лікаря

Перед початком або повторним курсом ГЗТ необхідно ознайомитися з повним особистим та сімейним анамнезом. Під час медичного огляду (включаючи огляд малого таза та молочних залоз) слід враховувати анамнез пацієнтки та протипоказання (див. розділ «Протипоказання») й застереження при застосуванні препарату. Протягом курсу лікування рекомендується проводити періодичні медичні обстеження пацієнтки, частота та характер яких залежать від індивідуальних особливостей. Жінки повинні бути поінформовані щодо того, про які зміни в молочних залозах вони повинні повідомляти лікаря або медсестру (див. «Рак молочної залози» нижче). Рекомендується проводити обстеження, включаючи мамографію, відповідно до розповсюдженої дотепер практики скринінгу, яку коригують з урахуванням потреб конкретної пацієнтки.

Стани, які потребують медичного спостереження

У разі наявності наступних станів або якщо вони спостерігалися раніше та/або погіршилися під час вагітності або попередньої гормональної терапії, слід уважно стежити за пацієнткою. Слід враховувати, що під час лікування препаратом Овестин[®] ці стани можуть рецидивувати або загострюватися, зокрема це:

- лейоміома (фіброма матки) або ендометріоз;
- тромбоемболічні порушення або наявність чинників ризику (див. «Венозна тромбоемболія» нижче);
- наявність чинників ризику появи естрогензалежних пухлин, наприклад 1-й ступінь спадковості для раку молочної залози;
- підвищення артеріального тиску;
- захворювання печінки (наприклад, гепатоаденома);
- цукровий діабет із судинними порушеннями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;

- мігрень або сильний головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. «Гіперплазія та рак ендометрія» нижче);
- епілепсія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз.

Підстави для негайного припинення лікування

ГЗТ слід негайно припинити при виявленні будь-якого з протипоказань, а також у таких ситуаціях:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- новий напад головного болю за типом мігрені;
- вагітність.

Гіперплазія та рак ендометрія

У жінок з інтактною маткою ризик розвитку гіперплазії та карциноми ендометрія підвищується при монотерапії системними естрогенами протягом тривалого часу.

У разі застосування лікарського засобу Овестин[®], крему вагінального або супозиторіїв, системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону при застосуванні 2 рази на тиждень, тому комбінація з прогестагеном не рекомендується.

Безпека тривалого (більше року) або повторного застосування вагінальних естрогенів, що вводяться місцево, з точки зору впливу на ендометрій невідома. Тому при повторному застосуванні лікування слід переглядати щонайменше 1 раз на рік.

Стимуляція ГЗТ лише естрогенами може призвести до передракової або злоякісної трансформації залишкових вогнищ ендометріозу. Тому слід дотримуватися обережності при застосуванні цього лікарського засобу жінкам, яким виконувалася гістеректомія з приводу ендометріозу, якщо відомо, що вогнища ендометріозу залишилися.

Якщо кровотеча або кров'яністі виділення виникають у будь-який час під час лікування, слід з'ясувати причину, що може вимагати проведення біопсії ендометрія для виключення злоякісного новоутворення ендометрія.

Для запобігання розвитку гіперплазії ендометрія добова доза не повинна перевищувати 1 дозу, яку містить аплікатор (0,5 мг естріолу), і не слід застосовувати цю максимальну дозу довше декількох тижнів (максимум 4 тижні). В одному епідеміологічному дослідженні було продемонстровано, що тривале лікування низькодозними естріолами перорально, але не вагінально, може збільшувати ризик раку ендометрія. Ризик підвищується залежно від тривалості лікування і зникає протягом одного року після закінчення лікування. Підвищений

ризик переважно стосується менш інвазивних і високодиференційованих пухлин.

*Нижченаведені ризики були пов'язані із **системною** ГЗТ і меншою мірою стосуються препарату Овестин[®], крему вагінального та супозиторіїв, при застосуванні якого 2 рази на тиждень системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону. Однак ці ризики слід брати до уваги у разі тривалого або повторного застосування цього лікарського засобу.*

Рак молочної залози

Результати великого метааналізу епідеміологічних досліджень свідчать про те, що вагінальне застосування естрогену в низькій дозі не підвищує ризик розвитку карциноми молочної залози у жінок, які не мали її в анамнезі. Ризик рецидиву у жінок з карциномою молочної залози в анамнезі невідомий.

Невідомо, чи несе застосування естріолу такий самий ризик. У ряді популяційних досліджень «випадок-контроль» застосування естріолу, на відміну від інших естрогенів, не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Однак клінічне значення цих даних невідоме.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. Великий метааналіз епідеміологічних досліджень свідчить про дещо підвищений ризик у жінок, яким застосовували монотерапію естрогенами як системну ГЗТ, що стає очевидним після п'яти років застосування та згодом знижується після припинення лікування.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

Проведення **системної** гормональної замісної терапії призводить до збільшення в 1,3-3 рази ризику розвитку ВТЕ, тобто тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Ризик розвитку таких явищ більший протягом першого року ГЗТ, ніж у подальшому (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти зі встановленими захворюваннями, що супроводжуються тромбофілічними розладами, мають підвищений ризик розвитку ВТЕ, а гормональна замісна терапія може збільшувати цей ризик. Тому проведення гормональної замісної терапії протипоказане таким пацієнткам (див. розділ «Протипоказання»). Чинники ризику розвитку ВТЕ включають застосування естрогенів, літній вік, перенесення значної операції, тривалу іммобілізацію, ожиріння (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$), вагітність, післяпологовий період, системний червоний вовчак і рак. Однозначної думки щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ немає.

Як і для всіх післяопераційних пацієнтів, слід вжити запобіжні заходи з метою профілактики ВТЕ. Якщо тривала іммобілізація неминуча після елективної операції, рекомендується тимчасово припинити гормональну замісну терапію за 4–6 тижнів до проведення операції. Таку терапію можна поновити тільки після повного відновлення рухомості жінки.

Жінкам, у яких немає ВТЕ в анамнезі, але є родичі першого ступеня з тромбозом у молодому віці в анамнезі, може бути запропонований скринінг після докладної консультації щодо його обмежень (лише частина тромбофілічних розладів виявляється шляхом скринінгу). Якщо встановлений спадковий тромбофілічний стан, який пов'язаний із тромбозом у членів родини, або якщо стан тяжкий (наприклад, дефіцит антитромбіну, протейну S або протейну C, або комбінація розладів), ГЗТ протипоказана.

Для жінок, яким уже проводиться **постійне** лікування антикоагулянтами, потрібно ретельно зважувати співвідношення переваг і ризику при проведенні гормональної замісної терапії.

Якщо після початку лікування препаратом Овестин[®] з'явиться ВТЕ, то лікування препаратом необхідно припинити. Пацієнтам потрібно повідомити про необхідність негайного звернення до лікаря, якщо вони відчують симптоми можливої тромбоемболії (наприклад, хворобливий набряк ноги, раптовий біль у грудях, задишку).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Тільки естроген

На базі рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено збільшення ризику ІХС у жінок із видаленою маткою, які застосовували **системну** ГЗТ із вмістом тільки естрогену.

Ішемічний інсульт

Є дані, що при **системній** естрогеновій терапії ризик ішемічного інсульту підвищується в 1,5 рази. Відносний ризик не змінюється з віком або часом після менопаузи. Однак, оскільки вихідний абсолютний ризик ішемічного інсульту значним чином залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які отримують ГЗТ, зростає з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

Супутнє застосування препаратів для лікування гепатиту С

Під час клінічних досліджень, в яких пацієнти з інфекцією вірусу гепатиту С (ВГС) отримували лікування препаратами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір із рибавірином або без нього, підвищення рівня трансамінази (АЛТ) більш ніж у 5 разів вище верхньої межі норми значно частіше спостерігалось у жінок, які отримували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол. У жінок, які отримували інші естрогени, окрім етинілестрадіолу, такі як естрадіол, естріол та кон'юговані естрогени, підвищення АЛТ було подібним до такого у жінок, які не отримували естрогени. Але через обмежену кількість жінок, які отримували вищезазначені інші естрогени, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Овестин[®] та цієї комбінованої терапії.

Інші стани

Естрогени можуть призвести до затримки рідини в організмі, тому за станом пацієнтів із порушенням функції серця або нирок потрібно проводити ретельне спостереження.

Слід проводити ретельне спостереження за жінками з попередньо існуючою гіпертригліцеридемією, оскільки при лікуванні естрогеном пацієнток із таким станом повідомляли про рідкі випадки значного підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові, що призводило до панкреатиту.

Екзогенні естрогени можуть спричинити або посилити симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Естрогени підвищують концентрацію тироксинзв'язувального глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення загальної кількості циркулюючого гормону щитовидної залози, який вимірюється за рівнем зв'язаного з білками йоду, рівнем Т4 (вимірюється шляхом аналізу з використанням колонок або PIA) або Т3 (вимірюється за допомогою PIA). Рівень захоплення комплексу Т3-смола знижується, що відображає підвищені рівні ТЗГ. Концентрації вільних Т3 і Т4 не змінюються. Рівні інших зв'язувальних білків, тобто глобуліну, який зв'язує

кортикостероїди (ГЗК), і глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), у сироватці крові також можуть бути підвищеними, що призводить до відповідного підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів залишаються без змін. Можуть підвищуватися рівні інших білків плазми крові (субстрату ангіотензину-реніну, α -1-антитрипсину, церулоплазміну).

ГЗТ не покращує когнітивні функції. Існують деякі докази підвищення ризику можливої деменції у жінок, які почали безперервне застосування комбінованих препаратів або тільки естрогену для ГЗТ після 65 років.

Застосування вагінального крему Овестин^а у рекомендованій підтримувальній дозі не впливає на результати дослідження ендокринних функцій.

До складу крему Овестин^а входить спирт цетиловий і спирт стеариловий. Вони можуть спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Овестин^а призначений тільки для лікування жінок у період після менопаузи (природної і викликаной хірургічно).

Вагітність

Овестин^а не застосовують у період вагітності. Якщо жінка завагітніє під час лікування Овестином^а, то прийом препарату потрібно негайно припинити. Результати проведених дотепер епідеміологічних досліджень впливу естрогенів на плід не вказують на наявність тератогенної або фетотоксичної дії.

Період годування груддю

Овестин^а не застосовують протягом періоду годування груддю. Естріол проникає у грудне молоко і може зменшувати продукування молока.

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

Овестин^а не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Овестин^а містить лише естроген, тому його можна застосовувати як жінкам зі збереженою маткою, так і жінкам після видалення матки.

Дозування

На початку лікування або при продовженні лікування симптомів дефіциту естрогену в жінок у постменопаузальному періоді слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога коротшого періоду часу (див. розділ «Особливості застосування»).

При атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту:

по 1 дозі препарату на добу протягом перших тижнів (максимум – до 4 тижнів) із подальшим поступовим зниженням до підтримувальної дози (наприклад, максимум по 1 дозі препарату 2 рази на тиждень) залежно від ступеня зменшення симптомів.

Для перед- та післяопераційного лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях:

по 1 дозі препарату на добу протягом 2 тижнів до операції; по 1 дозі препарату 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів після операції.

Як допоміжний засіб для діагностики при отриманні сумнівної атрофічної картини цервікального мазка:

по 1 дозі препарату через день протягом тижня перед взяттям наступного мазка.

У разі пропуску чергової дози препарату слід ввести препарат одразу після згадування, якщо це не відбулося у день введення наступної дози. В останньому випадку пропущену дозу вводити не слід, а лікування продовжити за звичайною схемою введення.

НЕ МОЖНА ВВОДИТИ 2 ДОЗИ ПРЕПАРАТУ В ОДИН ДЕНЬ.

Спосіб застосування

Крем Овестин® потрібно вводити у піхву за допомогою каліброваного аплікатора. Застосовувати ввечері перед сном.

В 1 дозі препарату (аплікатор, заповнений до кільцевої позначки) міститься 0,5 г крему Овестин^а, що відповідає 0,5 мг естріолу.

Інструкції для застосування препарату пацієнткою

1. Зняти ковпачок з туби, перевернути ковпачок і за допомогою гострого виступу на ньому відкрити тубу.
 2. Прикрити кінець аплікатора до туби. Слід переконатися, що поршень повністю увійшов у циліндр.
-
1. Повільно стиснути тубу, щоб заповнити аплікатор кремом до зупинки поршня у місці червоного кільця, див. стрілки на малюнку нижче.
-
1. Відкрити аплікатор від туби і закрити її ковпачком.
 2. Для введення крему потрібно лягти і вставити кінець аплікатора глибоко у піхву.
 3. Повільно натиснути на поршень до повного випорожнення аплікатора.
-
1. Після використання дістати поршень із циліндра, подолавши помітний опір, та вимити циліндр і поршень у теплій мильній воді. Не використовувати мийні засоби. Після миття

ретельно ополоснути.

НЕ класти АПЛІКАТОР У ГАРЯЧУ АБО КИПЛЯЧУ ВОДУ.

1. Аплікатор слід зібрати, повністю вставивши поршень у циліндр, долаючи опір, де він відчувається.

При спорожненні туби аплікатор слід утилізувати.

У разі застосування препарату Овестин[®], крему вагінального або супозиторіїв, 2 рази на тиждень системна експозиція естріолу залишається в межах нормального постменопаузального діапазону, тому комбінація з прогестагеном не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Жінкам, яким не проводять гормональну замісну терапію або яких переводять із безперервного застосування комбінованого препарату для ГЗТ, лікування препаратом Овестин[®] можна починати у будь-який день. Жінки, які переходять із циклічної схеми прийому препаратів для ГЗТ, повинні починати лікування препаратом Овестин[®] наступного дня після завершення попереднього циклу.

Діти

Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

У разі випадкового проковтування великої кількості препарату у жінок може з'явитися нудота, блювання та кровотеча як синдром відміни лікування. Специфічний антидот невідомий. У разі необхідності потрібно проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай виникають у 3–10 % пацієнтів, які отримують лікування. Це може вказувати на застосування дуже високої дози препарату. Зазвичай побічні реакції минають протягом перших тижнів лікування.

Частота побічних реакцій може коливатися залежно від показань для застосування, дозування препарату і комбінації з іншими лікарськими засобами.

Категорії за частотою визначаються наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

У літературі та під час постмаркетингового спостереження повідомляли про наступні побічні реакції, частота яких була невідома:

- З боку обміну речовин та харчування – затримка рідини.
- З боку шлунково-кишкового тракту – нудота.
- З боку репродуктивної системи та молочних залоз – дискомфорт і біль у молочних залозах, постклімактеричні кров'янисті виділення, вагінальні виділення.
- Системні порушення та реакції у місці введення – подразнення та свербіж у місці введення, грипоподібне захворювання.

Ці побічні ефекти зазвичай минуці, але також можуть свідчити про застосування дуже високої дози препарату.

Інші зареєстровані побічні реакції, пов'язані із **системною** терапією естрогеном/прогестагеном:

- Доброякісні та злоякісні естрогензалежні новоутворення, наприклад карцинома ендометрія (додаткову інформацію див. у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
- Захворювання жовчного міхура.
- З боку шкіри та підшкірних тканин: хлоазма, мультиформна еритема, вузликова еритема, геморагічна пурпура.
- Можлива деменція у віці від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Ефекти класу лікарських засобів, пов'язані із системною ГЗТ

Нижченаведені ризики були пов'язані із застосуванням системної ГЗТ і меншою мірою стосуються препарату Овестин[®], крему вагінального та супозиторіїв, при застосуванні якого 2 рази на тиждень системна експозиція естріолу залишається близькою до нормального постменопаузального діапазону.

Ризик розвитку раку молочної залози

Ризик розвитку раку молочної залози підвищувався майже у 2 рази у жінок, які отримували комбіновану естроген-прогестагенову ГЗТ більше 5 років.

Ризик при терапії тільки естрогеном значно нижчий, ніж при комбінованій терапії естрогеном і прогестагеном як ГЗТ.

Ризик залежить від тривалості застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати найбільшого дослідження WHI і найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS) наведені нижче.

Дослідження «мільйон жінок» (MWS) – розрахований додатковий ризик розвитку раку молочної залози через 5 років лікування

Вікова група (роки)	Додаткові випадки на 1000 осіб, які не отримують ГЗТ, зареєстровані протягом 5 років*	Співвідношення ризиків і 95 % ДІ#	Додаткові випадки на 1000 осіб, які отримують ГЗТ, зареєстровані протягом 5 років (95 % ДІ)
ГЗТ тільки естрогеном			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

Загальне співвідношення ризиків. Співвідношення ризиків не є постійною величиною, воно збільшується зі збільшенням тривалості застосування.

* Оскільки вихідна частота раку молочної залози у країнах ЄС відрізняється, кількість додаткових випадків розвитку раку молочної залози також змінюватиметься пропорційно.

Дослідження WHI у США – додатковий ризик розвитку раку молочної залози через 5 років лікування

Вікова група (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок із групи плацебо за 5 років*	Співвідношення ризиків і 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 осіб, які отримують ГЗТ за 5 років (95 % ДІ)
ГЗТ тільки КЕЕ естрогеном			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

*Дослідження WHI у жінок із видаленою маткою, в якому не виявлено підвищення ризику розвитку раку молочної залози.

Рак яєчників

Застосування системної ГЗТ пов'язане з дещо підвищеним ризиком діагностування раку яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень продемонстрував підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які наразі застосовують системну ГЗТ, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували ГЗТ (ВР 1,43, 95 % ДІ 1,31–1,56). У жінок віком від 50 до 54 років застосування ГЗТ протягом 5 років призводить до одного додаткового випадку на 2000 жінок. Серед жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовують ГЗТ, у 2 з 2000 жінок діагностують рак яєчників протягом 5-річного періоду.

Ризик розвитку ВТЕ

При застосуванні **системної** ГЗТ відносний ризик виникнення ВТЕ, тобто тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії, підвищується в 1,3–3 рази. Цей ризик вищий протягом першого року проведення ГЗТ (див. розділ «Особливості застосування»). Результати досліджень WHI наведені нижче.

Дослідження WHI – додатковий ризик ВТЕ через 5 років застосування

Вікова група (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок із групи плацебо за 5 років*	Співвідношення ризиків і 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 осіб, які отримують ГЗТ, за 5 років (95 % ДІ)
---------------------	---	----------------------------------	---

Пероральна ГЗТ тільки естрогеном*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Дослідження у жінок із видаленою маткою.

Ризик розвитку ішемічного інсульту

Застосування системної ГЗТ пов'язане з підвищенням відносного ризику розвитку ішемічного інсульту у 1,5 рази. Ризик розвитку геморагічного інсульту не підвищується під час ГЗТ.

Даний відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але через те, що початковий ризик значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту підвищується зі збільшенням віку осіб, які застосовують ГЗТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіновані дослідження WHI – додатковий ризик розвитку ішемічного інсульту* через 5 років застосування

Вікова група (роки)	Кількість випадків на 1000 жінок із групи плацебо за 5 років	Співвідношення ризиків і 95 % ДІ	Додаткові випадки на 1000 осіб, які отримують ГЗТ, за 5 років (95 % ДІ)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Диференціація між ішемічним та геморагічним інсультом не проводилася.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Упаковка.

По 15 г крему в алюмінієвій тубі, що закручується поліетиленовим ковпачком. Аплікатор складається зі стиrolакрилонітрилового циліндра та поліетиленового поршня. По 1 тубі у комплекті з аплікатором у картонній пачці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріштрассе 32 - 36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина.