

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ОВЕСТИН[®]

(OVESTIN[®])

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: естріол

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.

Гомогенна, однорідна маса кремоподібної консистенції від білого до майже білого кольору.

Назва і місцезнаходження виробника.

Органон (Ірландія) Лтд., Драйнем Роад Свордс, Ко. Дублін, Ірландія
Organon(Ireland) Ltd., Drynam Road Swords Co. Dublin Ireland

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залозта препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Природні та напівсинтетичні естрогени, прості препарати. Код АТС G03C A04.

Механізм дії

Овестин[®] містить природний жіночий гормон естріол. На відміну від інших естрогенів, естріол є короткодійним, оскільки він взаємодіє з ядрами клітин ендометрія. Він компенсує втрату продукції естрогену у жінок в період менопаузи та зменшує виразність менопаузальних симптомів. Естріол особливо ефективний при лікуванні урогенітальних порушень. У разі атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту естріол нормалізує епітелій і сприяє відновленню нормальної мікрофлори та фізіологічного рівня рН у піхві. Внаслідок цього підвищується резистентність клітин епітелію сечостатевого тракту до інфекції та запалення, що призводить до зменшення таких вагінальних хвороб та їх симптомів, як диспареунія, сухість, свербіж, вагінальні інфекції та інфекції сечового тракту, порушення сечовипускання та незначне нетримання сечі.

Інформація клінічних досліджень

Згідно інформації, яка отримана під час клінічних досліджень з зниження менопаузальних симптомів відбувалося протягом перших тижнів лікування. Також, згідно клінічних досліджень, вагінальна кровотеча після лікування Овестином[®] виникала тільки у рідкісних випадках.

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.

Розподіл

Максимальна концентрація в плазмі розвивається через 1-2 години після введення. Після вагінального введення естріолу у дозі 0,5 мг величина C_{max} становила приблизно 100 мг/мл, C_{min} – приблизно 25 мг/мл, а середня концентрація – приблизно 70 мг/мл. Після 3 тижнів щоденного вагінального введення естріолу дозі 0,5 мг середня концентрація зменшилась до 40 мг/мл.

Біотрансформація

Майже весь (90 %) естріол у плазмі зв'язується з альбуміном і, на відміну від інших естрогенів, майже не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Метаболічний розпад 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 з сечею. Лише незначна частина (приблизно 2 %) виділяється з калом переважно у вигляді некон'югованого естріолу.

Показання для застосування.

- ☐ Гормональна замісна терапія (ГЗТ) для лікування атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту, пов'язаної з дефіцитом естрогену.
- ☐ Перед- і післяопераційне лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях.
- ☐ Як допоміжний засіб для діагностики при сумнівних випадках атрофічної картини цервікального мазка.

Протипоказання.

- ☐ Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- ☐ 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 (тромбоз глибоких вен, емболія легенів).
- ☐ Встановлені тромбоемболічні порушення (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Належні заходи безпеки при застосуванні»).
- ☐ 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.

Належні заходи безпеки при застосуванні.

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

Медичний огляд / наступне спостереження лікаря

Перед початком або повторним курсом ГЗТ необхідно ознайомитись з повним особистим та сімейним анамнезом. Під час медичного огляду (включаючи огляд малого тазу та молочних залоз) слід взяти до уваги анамнез пацієнтки та врахувати протипоказання й застереження при застосуванні препарату.

Протягом курсу лікування рекомендується проводити періодичні медичні обстеження пацієнтки, частота та характер яких залежать від індивідуальних особливостей. Жінки мають бути поінформовані щодо того, про які зміни в молочних залозах вони повинні інформувати лікаря або медсестру. Рекомендується проводити обстеження, включаючи мамографію, відповідно до розповсюдженої на даний час практики скринінгу, яку коригують із урахуванням потреб конкретної пацієнтки.

У разі наявності вагінальної інфекції, її необхідно вилікувати, перш ніж починати лікування. Звести крем.

Стани, які потребують медичного спостереження

- лейоміома (фіброма матки) або ендометріоз;
- тромбоемболічні порушення або наявність чинників ризику (див. нижче);
- наявність чинників ризику появи естрогензалежних пухлин, наприклад 1-й ступінь спадковості для раку молочної залози;
- підвищення артеріального тиску;

- захворювання серця;
- захворювання печінки (наприклад гепатоаденома);
- захворювання нирок;
- цукровий діабет із судинними порушеннями або без них;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або сильний головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

Підстави для негайного припинення лікування:

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

Гіперплазія ендометрія

Для запобігання розвитку гіперплазії ендометрія добова доза не повинна перевищувати 1 дози, яку містить аплікатор (0,5 мг естріолу) і не слід застосовувати цю максимальну дозу довше декількох тижнів. 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. Слід досліджувати усі випадки кровотечі з піхви під час застосування лікарського засобу. Слід проінформувати пацієнтку про необхідність звернення до лікаря у разі кровотечі з піхви.

Рак молочної залози

На підставі загальної кількості даних передбачається підвищений ризик раку молочних залоз у жінок, які приймали комбінацію естроген-прогестаген, і можливо також ГЗТ, що містить тільки естроген, залежно від тривалості застосування ГЗТ.

Комбінована терапія естрогеном-прогестагеном

Повідомлялося про підвищений ризик раку молочних залоз у жінок, які приймали комбіновані естроген-прогестаген у складі ГЗТ, що стало очевидним приблизно через 3 роки.

Терапія, що містить тільки естроген

У дослідженні WHI не виявлено збільшення ризику раку молочних залоз у жінок з видаленою маткою, які застосовували ГЗТ із вмістом тільки естрогену. Обсерваційні дослідження переважно повідомляли про невелике підвищення ризику діагностування раку молочної залози, який значно нижче, ніж у користувачів комбінованих препаратів, що містять естроген-прогестерон.

Підвищений ризик стає помітним після декількох років застосування, але повертається до початкового рівня через декілька років після припинення лікування.

ГЗТ, особливо застосування комбінації естроген-прогестаген, збільшує щільність мамографічних знімків, що може негативно впливати на якість рентгенівського виявлення раку молочної залози. У клінічних дослідженнях повідомлялося, що застосування естріолу, на відміну від інших естрогенів, не пов'язувалося з підвищенням ризику розвитку мамографічної щільності.

Ступінь ризику раку молочних залоз у жінок для Овестину залишається невідомим, але наявні дані вказують на підвищення ризику раку молочної залози у жінок, які застосовують комбіновані естроген-прогестогенові засоби, а, можливо, також і тільки естрогенові засоби для гормональної замісної терапії; це залежить від тривалості проведення гормональної замісної терапії. У недавньому популяційному контрольованому для кожного випадку дослідженні за участю 3345 жінок з інвазивним раком молочної залози і 3454 жінок у контрольній групі було показано, що застосування естріолу, на відміну від іншого

естрогену, не супроводжується збільшенням ризику раку молочної залози. Проте клінічне значення цих результатів поки що не було з'ясовано. Тому важливо обговорювати з пацієнткою ризик виникнення раку молочної залози і співвідносити з відомими перевагами гормональної замісної терапії.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. Тривала (не менше 5-10 років) монотерапія естрогеном (як ГЗТ) жінками після гістеректомії була пов'язана з підвищеним ризиком раку яєчників. Тривала монотерапія естрогеном і комбінацією естроген-прогестаген (як ГЗТ) пов'язана з трохи підвищеним ризиком розвитку раку яєчників. У дослідженні «Мільйон жінок» 5-річне лікування ГЗТ приводило до 1 додаткового випадку на 2500 користувачів

Венозна тромбоемболія

Ступінь ризику розвитку венозної тромбоемболії при застосуванні Овестину[□] залишається невідомим, але наявні дані вказують що проведення гормональної замісної терапії призводить до збільшення в 1,3-3 рази ризику розвитку венозної тромбоемболії, тобто тромбозу глибоких вен або легеневої емболії

Пацієнти зі встановленими захворюваннями, що супроводжуються тромбофільними розладами, мають підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії, а гормональна замісна терапія може збільшувати цей ризик. Тому проведення гормональної замісної терапії протипоказане для таких пацієнток (див. розділ «Протипоказання»). Для жінок, яким уже проводиться постійне лікування антикоагулянтами, потрібно ретельно зважувати співвідношення переваг і ризику при проведенні гормональної замісної терапії. Чинники ризику розвитку венозної тромбоемболії включають застосування естрогенів, літній вік, перенесення значної операції, тривала іммобілізація, ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), вагітність, післяпологовий період, системний червоний вовчак і рак. Однозначної думки стосовно ролі варикозного розширення вен у розвитку венозної тромбоемболії немає.

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.

Якщо Овестин[□] застосовують за призначенням «перед- і післяопераційна терапія....», то необхідно передбачити профілактичне лікування для запобігання тромбозів. Якщо після початку лікування Овестином[□] з'явиться венозна тромбоемболія, то лікування цим 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)

У ході досліджень не було отримано ознак того, що гормональна замісна терапія комбінованим естроген-прогестероновим препаратом або тільки естрогеновим препаратом забезпечує захист від інфаркту міокарда у жінок зі шемічною хворобою серця або без неї.

Комбінована терапія естрогеном-прогестагеном

Під час застосування комбінованої ГЗТ естрогеном-прогестагеном відносний ризик ІХС трохи підвищується. Оскільки основний абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС внаслідок застосування естрогену-прогестагену дуже мала у здорових жінок у віці, що наближається до менопаузи, але з віком зростає.

Тільки естроген

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

Ішемічний інсульт

Здатність Овестину[□] підвищувати ризик ішемічного інсульту залишається невідомою, проте є данні, що при комбінованій естроген-прогестагеновій або тільки естрогеновій терапії ризик ішемічного інсульту підвищується в 1,5 рази.

Інші стани

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

Естріол є слабким інгібітором гонадотропіну і не виявляє іншого значного впливу на ендокринну систему.

Залишається невідомим, чи призводить Овестин[□] до такого підвищення ризику, але існують деякі докази підвищення ризику можливої деменції у жінок, які почали безперервне застосування комбінованих препаратів або тільки естрогену для гормональної замісної терапії після 65 років.

До складу крему Овестин[□] входить спирт цетиловий і спирт стеариловий. Вони можуть викликати шкірні реакції (наприклад контактний дерматит).

Овестин[®] не призначений для застосування з метою контрацепції.

Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Овестин[□] призначений тільки для лікування жінок в період після менопаузи (природної і викликаной хірургічно).

Вагітність

Овестин[□] не застосовують під час вагітності. Якщо жінка завагітніє під час лікування Овестином[□] то прийом препарату потрібно негайно припинити. Результати проведених на сьогодні епідеміологічних досліджень впливу естрогенів на плід не вказують на наявність тератогенної або фетотоксичної дії.

Лактація

Овестин[□] 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 роботі з іншими механізмами.

Інформація відсутня.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Спосіб застосування та дози.

При атрофічних відділів сечостатевого тракту

по 1 дозі препарату на добу протягом перших тижнів з подальшим поступовим зниженням до підтримуючої дози (наприклад, 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 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 в 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.

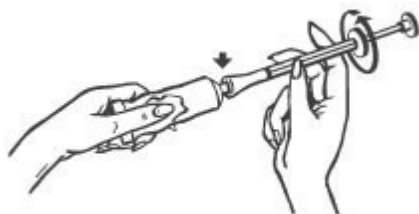
Спосіб застосування

Крем Овестин® потрібно вводити у піхву за допомогою каліброваного аплікатора.

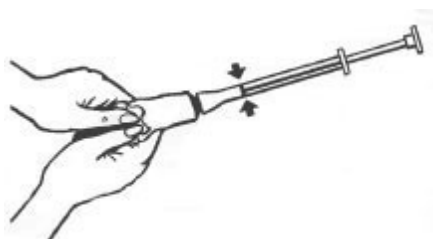
В 1 дозі препарату (аплікатор, заповнений до кільцевої позначки) міститься 0,5 г крему Овестин®, що відповідає 0,5 мг естріолу. Застосовувати ввечері перед сном.

Інструкції для застосування препарату пацієнткою

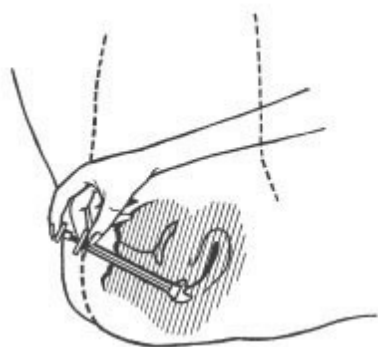
1. Зняти ковпачок з туби, перевернути ковпачок і за допомогою гострого виступу на ньому відкрити тубу.
2. Прикрутити кінець аплікатора до туби. Слід переконатися, що поршень повністю увійшов у циліндр.



3. Повільно стиснути тубу, щоб заповнити аплікатор кремом до зупинки поршня у місці червоного кільця, див. стрілки на малюнку нижче.



4. Відкрити аплікатор від туби і закрити її ковпачком.
5. Для введення крему потрібно лягти і вставити кінець аплікатора глибоко в піхву.
6. Повільно натиснути на поршень до повного випорожнення аплікатора.



7. 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.
8. Аплікатор слід зібрати, повністю вставивши поршень в циліндр, долаючи опір, де він відчувається.
9. При спорожненні туби аплікатор слід утилізувати.

На початку або при продовженні лікування менопаузальних симптомів необхідно застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду.

Жінкам, яким не проводять гормональну замісну терапію або яких переводять з безперервного перорального застосування комбінованого препарату для гормональної замісної терапії, лікування Овестином® можна починати у будь-який день. Жінки, які переходять з циклічної схеми прийому препаратів для гормональної замісної терапії, повинні починати лікування Овестином® через один тиждень після завершення циклу.

Передозування.

При дослідженнях на тваринах гостра токсичність естріолу була дуже низькою. Вірогідність передозування Овестину® при вагінальному введенні є надзвичайно низькою. Проте у разі введення великої кількості препарату у жінок може з'явитись нудота, блювання та кровотеча як синдром відміни лікування. Специфічний антидот невідомий. У разі необхідності потрібно проводити симптоматичне лікування.

Побічні ефекти.

Задokumentовано такі побічні реакції при застосуванні Овестину®:

- ☐ Системні порушення та реакції у місці введення - подразнення та свербіж у місці введення (наприклад біль та еритема в місці введення).
- ☐ Порушення з боку імунної системи – реакції гіперчутливості.
- ☐ Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз - дискомфорт і біль у молочних залозах; постклімактеричні кров'яністі виділення, вагінальні виділення.
- ☐ Шлунково-кишкові розлади – нудота.
- ☐ Розлади обміну речовин та харчові розлади – периферичні набряки.

Ці побічні реакції здебільшого транзиторні, але вони можуть також вказувати на застосування дуже високої дози.

При лікуванні тільки естрогеном або комбінованим препаратом естрогену та прогестагену виникали також інші побічні реакції.

- ☐ Доброякісні та злоякісні естрогензалежні новоутворення, наприклад рак ендометрія, рак молочної залози, рак яєчників (див. розділи «Протипоказання» та «Належні заходи безпеки при застосуванні»).
- ☐ При проведенні гормональної замісної терапії частіше виникає венозна тромбоемболія, тобто тромбоз глибоких вен ніг або таза та емболія легенів порівняно з жінками, яким не проводять таке лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Належні заходи безпеки при застосуванні»).
- ☐ Ішемічна хвороба серця (у віці від 60 років), ішемічний інсульт (див. розділи "Протипоказання" та "Належні заходи безпеки при застосуванні").
- ☐ Захворювання жовчного міхура.
- ☐ Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: глоазма, мультиформна еритема, вузликова еритема, геморагічна пурпура.
- ☐ Затримка рідини.
- ☐ Можлива деменція у віці понад 65 років.

Оскільки в склад препарату входить цетиловий спирт і стеариловий спирт, вони можуть викликати шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У клінічній практиці не зареєстровано випадків взаємодії між Овестином® та іншими лікарськими засобами. Такі дані є обмеженими, проте може відбуватись взаємодія між Овестином® та іншими лікарськими засобами. При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів було описано такі ознаки взаємодії, які також могли бути пов'язані з лікуванням Овестином®:

- метаболізм естрогенів може посилюватися при їх супутньому застосуванні з препаратами, здатними індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти цитохрому Р450; наприклад з такими препаратами, як протисудомні засоби (зокрема фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протиінфекційні засоби (зокрема рифампіцин, рифабутин, невірапін та ефавіренс), а також рослинні препарати, в 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 може призвести до зниження ефективності Овестину та до зміни картини маткової кровотечі.

Естріол може збільшувати фармакологічні ефекти кортикостероїдів, сукцинілхоліну, теофілінів та тропнеандоміцину.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

Без рецепта.