

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Эстровагин®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Эстровагин®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

Эстриол

**Лекарственная форма:** Суппозитории вагинальные

**Состав на один суппозиторий**

Действующее вещество:

эстриол (эстриол микронизированный) - 0,5 мг

Вспомогательное вещество:

витепсол W 35 - достаточное количество для получения  
суппозитория массой 2,0 г

**Описание**

Суппозитории в форме торпеды, от белого до светло-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Эстроген

**Код АТХ** - [G03CA04]

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Действующим веществом препарата является эстриол – аналог естественного женского гормона эстриола. Он восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде и ослабляет симптомы постменопаузы. Наиболее эффективно применение эстриола в лечении мочеполовых расстройств. В случае атрофии слизистой оболочки нижних отделов урогенитального тракта эстриол способствует нормализации эпителия мочевыводящих и половых путей

и способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического рН во влагалище. В результате чего повышается сопротивляемость эпителия мочевыводящих и половых путей к инфекции и воспалению; уменьшается сухость слизистой оболочки и зуд во влагалище, болезненность при половом акте, вероятность возникновения инфекций влагалища и мочевыводящих путей; терапия эстриолом способствует нормализации мочеиспускания и предотвращает недержание мочи.

В отличие от других эстрогенов, эстриол обладает коротким периодом действия (в ядрах клеток эндометрия он утверждается в течение короткого промежутка времени). Предполагается, что одноразовое введение суточной дозы не вызывает пролиферации эндометрия. Поэтому не требуется циклического введения прогестагена и не возникает кровотечений «отмены».

#### *Фармакокинетика*

##### *Абсорбция*

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

##### *Распределение*

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

##### *Метаболизм*

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

##### *Выведение*

Эстриол, будучи конечным продуктом метаболизма, в основном, выводится почками в связанном виде. Только небольшая часть (около 2%) выводится через

кишечник, в основном, в виде несвязанного эстриола. Период полувыведения эстриола составляет примерно 6-9 часов.

### **Показания к применению**

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

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

Как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к эстриолу и/или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- диагностированный, в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные эстрогензависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия);
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- наличие венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III и т.д.);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения; или продромальные состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия);
- заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- порфирия;
- беременность и период грудного вскармливания.

## **С осторожностью**

Под тщательным наблюдением врача эстриол следует применять, при наличии, в том числе в анамнезе, любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска эстрогензависимых опухолей (в том числе, наличие в семейном анамнезе РМЖ у родственников 1-й линии (мать, сестры));
- артериальная гипертензия;
- доброкачественные опухоли печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее;
- желчекаменная болезнь;
- желтуха (в т.ч. в анамнезе во время предшествующей беременности);
- хроническая сердечная или почечная недостаточность;
- мигрень или головная боль тяжелой степени;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлипопротеинемия;
- панкреатит.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Применение препарата в период беременности противопоказано.

### *Период грудного вскармливания*

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

## **Способ применения и режим дозирования**

Интравагинально, вечером перед сном. Суппозиторий следует вводить глубоко во влагалище.

*При лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе:*

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

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

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

*Как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка:*

По 0,5 мг (1 суппозиторий) через день в течение 1 недели перед взятием следующего мазка.

В случае пропуска необходимо ввести суппозиторий сразу же, как только пациентка вспомнит об этом (не должны вводиться 2 суппозитория в день), в дальнейшем введение препарата проводят в соответствии с обычным режимом дозирования.

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

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции (НР) обычно возникают у 3-10 % пациенток, могут наблюдаться при слишком высокой дозе. Обычно НР исчезают после первых недель лечения.

В литературных данных и постмаркетинговом периоде сообщалось о следующих НР:

*Нарушения обмена веществ и питания: частота неизвестна: задержка жидкости.*

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна: тошнота.*

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна:* болезненность груди, боль в груди, ациклические кровянистые выделения.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна:* зуд и раздражение в месте введения.

При комбинированной терапии с прогестагенами сообщается о следующих НР:

- доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, в т.ч. рак эндометрия, РМЖ (двукратное повышение РМЖ отмечается у женщин, при длительности применения комбинированных эстрогенпрогестагенных препаратов более 5 лет; при монотерапии эстрогеном – риск РМЖ существенно ниже);
- заболевания желчного пузыря;
- хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура;
- возможная деменция при начале ЗГТ в непрерывном режиме после 65 лет;
- долгосрочное применение эстрогена в качестве монотерапии и в сочетании с гестагеном для ЗГТ ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака яичников (в исследовании «Миллион женщин» при проведении ЗГТ в течение 5 лет зарегистрирован 1 дополнительный случай на 2500 женщин);
- ЗГТ ассоциируется с 1,3-кратным относительным повышением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии), повышенный риск развития этого осложнения наблюдается в первый год ЗГТ;
- отмечается некоторое увеличение риска развития ИБС у пациенток в возрасте старше 60 лет при ЗГТ комбинацией эстрогена и прогестагена;
- ЗГТ монопрепаратом эстрогена или комбинацией эстрогена и прогестагена связана с повышением в 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта (риск возникновения геморрагического инсульта в период ЗГТ не увеличивается).

## **Передозировка**

Передозировка маловероятна. Симптомы: тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища. Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, в частности с изоферментами цитохрома P450, например, такими как противоэпилептические средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц). Ритонавир и нелфинавир, хотя и являются мощными ингибиторами метаболизма, при применении их в сочетании с половыми гормонами проявляют индуцирующие свойства. Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum Perforatum*), также могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Повышенный метаболизм эстрогенов может привести к снижению их клинического эффекта.

## **Особые указания**

ЗГТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов необходимо проводить только в отношении симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее одного раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «пользы-риска», продолжение терапии обосновано только в случае превышения пользы применения препарата над риском. Существуют ограниченные доказательства рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого абсолютного риска у более молодых женщин соотношение «польза – риск» у них благоприятнее, чем у более пожилых.

### *Медицинское обследование /наблюдение*

Перед началом или возобновлением ЗГТ после ее прерывания необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез, провести общий и

гинекологический осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза). В период терапии рекомендуется проводить периодические медицинские осмотры, частота и характер которых определяется индивидуально. Женщина должна быть проинформирована о необходимости сообщения врачу о возможных изменениях в молочных железах. Обследования, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятыми в настоящее время стандартами обследования и в зависимости от каждого конкретного случая.

#### *Причины для немедленной отмены терапии*

Терапию следует немедленно прекратить в случае выявления противопоказаний и при возникновении следующих состояний:

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

#### *Гиперплазия и рак эндометрия*

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

#### *Рак молочной железы*

При длительном проведении ЗГТ увеличивается риск РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном



и, возможно, монотерапию эстрогеном. У женщин, получающих комбинированную терапию эстроген+прогестаген более 5 лет, отмечено увеличение риска РМЖ в 2 раза. При монотерапии эстрогеном увеличение риска существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагеном. Ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии риска развития РМЖ на фоне применения эстриола.

ЗГТ, в частности комбинированными препаратами может увеличивать плотность маммографических изображений. Это может усложнять радиологическое обнаружение РМЖ.

#### *Рак яичников*

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

#### *Венозные тромбозы (ВТЭ)*

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

Общепризнанными факторами риска ВТЭ является прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ), беременность/послеродовый период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен и развития ВТЭ. После любого хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ. В

случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно отменить ЗГТ за 4-6 недель до операции и возобновить только после восстановления полной мобильности женщины.

При отсутствии ВТЭ в анамнезе женщины, но при наличии тромбоза в возрасте менее 50 лет у ближайших родственников, рекомендуется провести скрининговое обследование, предварительно обсудив все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд тромбофилических нарушений). При выявлении нарушения, не соответствующего заболеванию у родственников, либо при обнаружении «тяжелого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ эстриолом противопоказана.

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

В случае развития ВТЭ терапию препаратом следует немедленно прекратить. Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении возможных признаков тромбоэмболических осложнений (например, отека или болезненности по ходу вены нижней конечности, внезапной боли в груди, одышки и т.д.).

#### *Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено данных свидетельствующих о том, что ЗГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС и без нее.

#### *Монотерапия эстрогенами*

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

### *Ишемический инсульт*

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

### *Другие состояния*

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

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

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

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

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

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

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:** Не влияет.

**Форма выпуска**

Суппозитории вагинальные 0,5 мг.

По 5 суппозитория в контурные ячейковые упаковки. Две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/ производитель/ организация, принимающая претензии потребителей:**

АО «Алтайвитамины»

659325, Россия, Алтайский край,

г. Бийск, ул. Заводская, д. 69

тел.: (3854) 338-719, 326-948

факс (3854) 326-943

Генеральный директор

АО «Алтайвитамины»

Балушкин А.Ф.