

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭСТРОЖЕЛЬ

7418 - 2020

Торговое название: Эстрожель

МНН: эстрадиол

Лекарственная форма: гель трансдермальный

Состав

Действующее вещество:

1г геля содержит эстрадиола гемигидрата (в пересчёте на эстрадиол) 0,6 мг.

Вспомогательные вещества:

Карбомер (карбопол 980), троламин (триэтаноламин), этанол, вода очищенная.



Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Природные и полусинтетические эстрогены

Описание

Бесцветный прозрачный гель с запахом этанола.

Код АТХ [G03CA03]

Фармакологическое действие

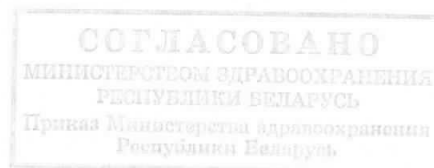
Фармакологическое действие геля Эстрожель обусловлено наличием эстрадиола, являющегося эстрогеном. Системная абсорбция 17 β -эстрадиола через кожу компенсирует дефицит производства эстрогенов у женщин с удаленными яичниками или в постменопаузе и устраняет симптомы менопаузы.

На фоне лечения Эстрожелем значительно уменьшается выраженность климактерического синдрома (в т.ч. "приливов", повышенного потоотделения, сухости слизистой оболочки влагалища, сниженного настроения). Клиническая эффективность Эстрожеля при лечении симптомов постменопаузального периода сравнима с таковой при приеме эстрогенов внутрь.

Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, связанную с естественной менопаузой или овариэктомией. Дефицит эстрогенов в период постменопаузы ассоциируется со снижением минеральной плотности костной массы (МПКМ). Эффект эстрогенов на МПКМ является дозозависимым и продолжается, по-видимому, до тех пор, пока проводится заместительная гормональная терапия (ЗГТ). После отмены ЗГТ МПКМ начинает снижаться с такой же скоростью, как и до начала ее проведения. Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования "Инициатива во имя здоровья женщин" (WHI) и мета-анализ клинических исследований показали, что ЗГТ только эстрогенами или эстрогенами в сочетании с гестагенами у здоровых женщин в период постменопаузы снижает риск переломов бедра, позвоночника и других остеопоротических переломов. Имеются также ограниченные данные о том, что

ЗГТ может предотвратить переломы костей у женщин с низкой МПКТ и/или установленным остеопорозом.

Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.



Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При нанесении геля спирт быстро испаряется, и эстрадиол проникает через кожу, при этом его большая часть попадает в системный кровоток сразу, а некоторое количество эстрадиола задерживается в подкожной клетчатке и высвобождается в системный кровоток постепенно.

Максимальной концентрации в крови достигает через 3-4 часа, биодоступность - 82%.

Системная абсорбция эстрадиола при трансдермальном применении препарата составляет около 10% от используемой дозы. Период полувыведения эстрадиола из плазмы ($T_{1/2}$) около 1 часа. Плазменный клиренс метаболитов варьирует в диапазоне 650 - 900 л /день/м².

В первые часы после использования Эстрожеля® уровни эстрадиола достигают значений, прямо пропорциональных дозе и площади нанесения.

Концентрации эстрадиола в сыворотке определялись экспериментально через 24 часа при ежедневном применении 2,5 г или 5 г геля на участке кожи 750 см² и составили в среднем 75 пг/мл и 98 пг/мл соответственно. Индивидуальные различия между пациентами находились в диапазоне от 42 пг/мл до 122 пг/мл для 2,5 г геля и от 67 пг/мл до 160 пг/мл для 5 г геля. В среднем уровни эстрадиола оставались стабильными и сопоставимыми в течение 72 часов при ежедневном применении геля, в том числе при использовании в течение шести последовательных циклов.

Уровни эстрадиола в крови остаются стабильными даже после нескольких месяцев применения препарата (индивидуальные различия составляют около 11%).

Трансдермальный путь введения эстрадиола исключает эффект первичного прохождения через печень: физиологическое соотношение уровней циркулирующего эстрадиола E2 и эстрона E1 находится в диапазоне 0,78 – 0,97 (близком к единице) и сопоставимо с таковым, наблюдаемым до менопаузы.

Метаболизм.

Эстрадиол метаболизируется главным образом в печени до эстриола, эстрона и их конъюгированных метаболитов (глюкуронидов, сульфатов). Эти метаболиты подвергаются кишечно-печёночной рециркуляции.

После прекращения терапии уровни эстрадиола в сыворотке и концентрации конъюгированного эстрадиола в моче возвращаются к исходным значениям примерно через 76 часов.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для симптомов дефицита эстрогенов постменопаузе или у женщин после овариоэктомии: вазомоторные симптомы (приливы, ночная потливость), мочеполовые атрофические изменения (вульвовагинальная атрофия, диспареуния, недержание мочи), и психические расстройства (сонливость, утомляемость).
- Профилактика остеопороза в постменопаузе женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к другим препаратам, одобренным для профилактики остеопороза.
- Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Рак молочной железы, в настоящее время или в анамнезе, подозрение на рак молочной железы;
- Эстроген-зависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия), в настоящее время, в анамнезе, или подозрение на эстроген-зависимые злокачественные опухоли;
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- Нелеченная гиперплазия эндометрия
- Венозная тромбоэмболия, идиопатические венозные осложнения в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, тромбофлебит);
- Последствия артериального тромбоза или артеротромботические заболевания (например стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт);
- Острые заболевания печени или болезни печени в анамнезе до нормализации, функциональных печеночных тестов.
- Печеночная недостаточность;
- Опухоли печени;
- Злокачественные и доброкачественные опухоли гипофиза;
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из наполнителей;
- Порфирия
- Диагностированные нарушения свертывающей системы крови (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина)

Меры предосторожности 7418 -2020

Для лечения симптомов постменопаузы, ЗГТ должна быть начата только тогда, когда симптомы влияют на качество жизни. Во всех случаях, не реже одного раза в год необходима тщательная переоценка соотношения пользы и риска заместительной терапии Эстрожель.

Клиническое обследование и мониторинг:

Перед началом заместительной терапии Эстрожель необходимо собрать полный личный и семейный анамнез.

Физикальное обследование (особенно органов малого таза и груди) должно быть выполнено. Регулярные исследования, в том числе маммография, должны проводиться в соответствии с существующей практикой скрининга и с учётом индивидуальных клинических потребностей.

Во время лечения также рекомендуются периодические медицинские осмотры, частота и объём которых определяются индивидуально.

Если любое из следующих состояний присутствует в настоящее время или в анамнезе, и / или усугублялись в течение беременности или предыдущей гормональной терапии, пациент должен тщательно контролироваться. Следует учитывать, что перечисленные состояния могут повторяться или усугубляться во время лечения с использованием геля Эстрожель, а именно:

- Лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- История или факторы риска тромбоза (см. ниже);
- Факторы риска для эстроген-зависимых опухолей (например, 1-й степени наследственность для рака молочной железы);
- Гипертония;
- Заболевания печени (например, аденома печени);
- Диабет с или без сосудистых осложнений;
- Желчекаменная болезнь;
- Мигрень или сильные головные боли;
- Системная красная волчанка;
- Гиперплазии эндометрия в анамнезе;
- Эпилепсия;
- Астма;
- Отосклероз.

В случае одновременного введения прогестагена должны быть приняты во внимание противопоказания для этой группы препаратов.

Необходимо соблюдать осторожность при наличии риска сердечнососудистых заболеваний, коронарных и / или цереброваскулярных заболеваний, который возрастает при артериальной гипертензии и / или табакокурении.

Обнаружение пальпируемых изменений молочной железы, случаев нерегулярных вагинальных кровотечений (вне 7 дневного перерыва при циклической терапии), головной боли и / или нарушение зрения, при проявлении отёка и болезненности нижних конечностей, болей в животе, требуется дополнительный врачебный контроль.

Показания для немедленной отмены Эстрожель:

- Желтуха или ухудшение функции печени;
- Значительное повышение артериального давления;
- Новый эпизод мигрени типа головной боли;
- Беременность или подозрение на беременность.

Беременность и период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению во время беременности и период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Эстрожель назначают наружно, непрерывно или циклами.

Дозы и длительность терапии устанавливают индивидуально.

Средняя суточная доза составляет 2,5 г геля (что соответствует 1,5 мг эстрадиола) и наносится 1 раз в день.

Для начала и продолжения терапии постменопаузальных симптомов следует использовать минимальную дозу на протяжении минимального периода времени.

При одном нажатии на помпу-дозатор высвобождается 1,25 г геля (что соответствует 0,75 мг эстрадиола), равное половине суточной дозы. Средняя суточная доза составляет 2,5 г геля (2 нажатия на помпу-дозатор). 1 дозу наносят тонким слоем на кожу живота, поясничной области, плеч или предплечий до полного всасывания. Площадь нанесения должна быть не менее площади 2 ладоней.

Гель наносится пациентками самостоятельно.

Необходимо снять колпачок с флакона и сильно нажать на помпу-дозатор, подставив другую руку для сбора геля. Доза, которая высвобождается при первом нажатии, может быть неточной. Ее рекомендуется выбросить. Флакон рассчитан на 64 нажатия. После 64 нажатий количество геля, которое высвобождается при одном нажатии, может быть меньше, чем нужно. Поэтому не рекомендуется использовать флакон после 64 нажатий на помпу-дозатор.

Наносить гель следует тонким слоем на поверхность кожи в вышеупомянутых местах. Не следует массировать место нанесения геля. Необходимо избегать попадания геля на молочные железы и слизистые оболочки.

Нанесение считается правильным и эффективным, если гель всасывается полностью в течение 2-3 минут.

Если липкая консистенция сохраняется более 5 минут после нанесения, значит гелем покрыта слишком маленькая поверхность кожи.

Лечение с использованием эстрогенов без прогестерона не рекомендуется в связи с возможным риском в отношении эндометрия (железисто-кистозная гиперплазия, дисплазия, при которой увеличивается риск развития рака эндометрия). Лечение должно проводиться как минимум в течение трех недель подряд, затем должен следовать недельный перерыв, одновременно перорально назначают прогестерон в течение 12-14 дней в месяц. Лечение можно проводить с 1 по 25 день месяца одновременно с пероральным приемом прогестерона. Во время недельного перерыва могут возникнуть кровотечения, обусловленные снижением уровня гормонов. Рекомендуется применение только таких гестагенов, прием которых разрешен одновременно с эстрогенами.

Длительная терапия эстрогенами может быть показана у женщин после гистерэктомии. Однако, у женщин после гистерэктомии с уточненным диагнозом эндометриоза, рекомендуется одновременное применение гестагенов.

В зависимости от клинической симптоматики после 2-3 циклов лечения проводится коррекция дозировки, а именно:

- При появлении симптомов гиперэстрогении, таких как чувство напряжения в молочных железах, чувство переполнения в области живота и таза, тревога, нервозность, агрессивность, необходимо снижение дозы;
- При симптомах гипоэстрогении, таких как сохраняющиеся приливы жара, сухость во влагалище, головные боли и нарушения сна, астения, склонность к депрессии, доза должна быть увеличена.

В случае пропуска приема очередной дозы, не использовать двойную дозу на следующий день для восполнения пропущенной дозы. Если следующая доза должна применяться в течение менее 12 часов, дождитесь очередного приема дозы. Если следующая доза должна быть нанесена более чем через 12 часов, немедленно нанесите пропущенную дозу, а следующую дозу нанесите в обычное время. При пропуске очередной дозы увеличивается риск мажущих кровянистых выделений и кровотечений.

Побочное действие

В таблице ниже указаны все неблагоприятные лекарственные реакции, в частности, наблюдаемые максимум у 10% пациентов.

Система органов	Частые нежелательные лекарственные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечастые нежелательные лекарственные реакции ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)
Психические нарушения	Нервозность, депрессия	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень, головная боль, сонливость
Нарушения со стороны сосудов		Тромбоз, тромбофлебит поверхностных или глубоких вен

7418 - 2020

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в области живота, колики в животе, вздутие живота, тошнота, рвота	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение показателей печеночной функции, печеночные аденомы, желчекаменная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, зуд, хлоазма
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги, боль в конечностях	Артралгия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Дисменорея, меноррагия, кровотечение (мажущие выделения), нарушение менструального цикла, лейкорея	Доброкачественная опухоль груди, маточные полипы, увеличение в размерах маточных фиброидов, эндометриоз, мастодиния, обострение эстроген – зависимых опухолей
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	Периферический отек, задержка натрия, ощущение вздутия живота, изменения массы тела	Периферический отек, задержка натрия, ощущение вздутия живота, изменения массы тела

Другие побочные действия, о которых сообщалось в связи с применением терапии эстрогена/прогестагена:

- Доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые опухоли, например, рак эндометрия.
- Венозная тромбоэмболия, т.е., тромбоз глубоких вен ног или тромбоз вен малого таза и легочная эмболия; чаще наблюдается у пациенток, получавших заместительную гормональную терапию, по сравнению с теми, кто не получает данную терапию.
Подробную информацию смотрите в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».
- Инфаркт миокарда и инсульт.
- Заболевания желчного пузыря.
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, много-

формная и узловатая эритема, сосудистая пурпура.

- Возможно развитие деменции в возрасте старше 65 лет (смотреть раздел «Особые указания»).

Риск развития рака молочной железы

Применение комбинированной терапии эстрогена-прогестагена более 5 лет в два раза увеличивает риск развития рака молочной железы.

- Увеличенный риск развития рака молочной железы у пациенток, принимающих только эстрогены, намного ниже, чем у пациенток, принимающих комбинированную терапию эстрогена-прогестагена.
- Риск зависит от продолжительности терапии (смотреть раздел «Особые указания»).
- Результаты большого рандомизированного плацебо контролируемого исследования (WHI) и эпидемиологического исследования (MWS):

Исследование «Миллион женщин» (Million Women study (MWS)) - предполагаемое увеличение риска рака молочной железы после пяти лет применения.

Возраст (года)	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, которые никогда не принимали ЗГТ в периоде 5 лет*	Отношение риска (risk ratio) & 95% доверительный интервал (ДИ) #	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, которые принимали ЗГТ в периоде 5 лет* (95% ДИ)
Только ЗГТ эстрогена			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Комбинированная ЗГТ эстрогена-прогестагена			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
# коэффициент общего риска. Коэффициент непостоянен, повышается в соответствии с продолжительностью приема. Примечание: Так как частота проявления рака молочной железы различается в разных странах ЕС, дополнительное количество случаев меняется пропорционально.			

* Общая частота проявления в развитых странах.

Исследования «Миллион женщин» в США - увеличенный риск развития рака молочной железы после пяти лет применения

Возраст (года)	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, которые получали плацебо в периоде 5 лет	Отношение риска (risk ratio) & 95% доверительный интервал (ДИ) #	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, которые принимали ЗГТ в периоде 5 лет* (95% ДИ)
только эстроген (ККЭ)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	- 4 (-6 - 0)**
Эстроген (ККЭ) и медроксипрогестеронацетат [‡]			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+ 4 (0 - 9)

[‡] После проведения анализа у женщин, которые не принимали ЗГТ, повышенный риск не наблюдался во время первых 5 лет применения ЗГТ: после 5 лет применения риск был выше, чем у пациенток, не принимающих ЗГТ.

ККЭ= конъюгированный конский эстроген

** WHI исследования у женщин с удаленной маткой не показали увеличение риска развития рака молочной железы.

Риск развития рака эндометрия

Женщины постменопаузального возраста с неудаленной маткой

У 5 из каждых 1000 женщин с неудаленной маткой, которые не принимают ЗГТ, существует риск развития рака эндометрия.

Женщинам с неудаленной маткой не рекомендуется применение ЗГТ, которая содержит только эстрогены, так как данная терапия увеличивает риск развития рака эндометрия (смотреть раздел «Особые указания»). В эпидемиологических исследованиях увеличение риска развития рака эндометрия в зависимости от продолжительности применения только эстрогена и его дозировки, было от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестерона к эстрогенозаместительной терапии не менее 12 дней в течение цикла может предотвратить увеличение риска. В исследовании «Миллион женщин» применение комбинированной ЗГТ (циклической или непрерывной) в течение 5 лет не увеличило риск развития рака эндометрия (отношение риска 1.0 [0.8-1.2]).

Риск развития рака яичников

Применение только эстрогенозаместительной или комбинированной ЗГТ эстрогена- прогестерона было связано со слегка увеличенным риском диагностирования рака яичников (смотреть раздел «Меры предосторожности»). В мета-анализе из 52 эпидемиологических исследований сообщалось об увеличенном риске развития рака яичников у женщин, принимающих ЗГТ, по сравнению с теми женщинами, которые никогда не принимали ЗГТ (отношение риска 1,43, 95% доверительный интервал 1,31-1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет применение ЗГТ в течение 5 лет вызывает примерно 1 дополнительный случай на 2000 женщин. Среди женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимают ЗГТ, примерно у 2 из 2000 женщин в течение 5 лет возможно диагностирование рака яичников.

Риск развития венозной тромбоэмболии

ЗГТ связана с 1,3-3 раза более высоким относительным риском развития венозной тромбоэмболии, т.е., тромбоза глубоких вен и эмболии легких. Данные нарушения чаще всего могут развиваться в течение первого года применения ЗГТ (смотреть раздел «Особые указания»).

7418 - 2020

Результаты исследования программы «Инициатива женского здоровья» (WHI):

WHI исследование - увеличение риска развития венозной тромбоземболии в течение 5 лет применения

Возраст (года)	Частота проявления на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Отношение риска (95% доверительный интервал)	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, которые принимали ЗГ
Пероральные эстрогены*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (--3 – 10)**
Пероральный эстроген-прогестаген (комбинация)			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Исследования у женщин с удаленной маткой.

Риск развития ишемической болезни сердца

У женщин в возрасте старше 60 лет, которые принимают комбинированную ЗГТ эстрогена- прогестагена, слегка увеличен риск развития ишемической болезни сердца (смотреть раздел «Особые указания»).

Риск ишемического инсульта

Относительный риск ишемического инсульта вырастает в 1,5 раза у пациенток, которые применяют как монотерапию эстрогенами, так и комбинированную эстроген-прогестагенную терапию.

Риск развития геморрагического инсульта не увеличивается во время применения ЗГТ.

Относительный риск не зависит от возраста и продолжительности применения, но так как риск зависит от возраста, общий риск развития инсульта у женщин, которые принимают ЗГТ, с возрастом увеличивается (смотреть раздел «Особые указания»).

Общие результаты исследований WHI - увеличение риска развития ишемического инсульта* в течение 5 лет применения

Возраст (года)	Частота проявления на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Отношение риска (95% доверительный интервал)	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

*В данном случае не дифференцировали ишемический и геморрагический инсульты.

В случае возникновения побочных реакций, в том числе не указанных в данной инструкции, необходимо прекратить прием лекарственного средства и обратиться к врачу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Особые указания

Перед началом лечения необходимо провести гинекологическое обследование, а при длительной терапии проводить его не менее 1 раза в год. Лечение эстрадиолом целесообразно сочетать с гестагенами по рекомендации врача.

Избегать попадания геля на молочные железы, слизистую оболочку вульвы и влагалища.

Длительное лечение эстрадиолом увеличивает риск развития рака молочной железы и эндометрия (зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена).

Гиперплазия (атипическая или железистая) часто предшествует раку эндометрия. Комбинация эстрогенов с гестагеном оказывает защитное действие на эндометрий. Лечение следует прекратить за 4-6 недель до планируемого хирургического лечения.

Не является контрацептивом и не предохраняет от беременности.

При появлении нерегулярных менструальных выделений на фоне лечения (у женщин с интактной маткой) необходимо проведение диагностического выскабливания для исключения злокачественного новообразования матки.

Применение эстрадиола следует немедленно прекратить в случае тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии др. локализации, появления желтухи, усиления или появления ранее не существовавших мигренеподобных болей, внезапного нарушения зрения, значительного повышения артериального давления.

Необходимо систематически проводить контроль функции печени и артериального давления, концентрации глюкозы в крови при сахарном диабете.

Во всех случаях необходимо выполнять тщательную оценку рисков и преимуществ не реже одного раза в год; гормоно-заместительная терапия должна продолжаться только до тех пор, пока ее преимущества перевешивают риски, связанные с данной терапией.

Рак молочной железы

Как было показано в большом количестве эпидемиологических исследований и в рандомизированном контролируемом исследовании с использованием плацебо, в исследовании WHI, общий риск рака молочной железы у женщин, получающих в настоящее время или ранее получавших препараты ЗГТ, увеличивается пропорционально длительности лечения.

Согласно оценкам, полученным по результатам суммарного анализа исходных данных из 51 эпидемиологического исследования (среди которых более чем в

74.18 - 2020

80% случаях использовалась ЗГТ на основе только эстрогенов), и по результатам эпидемиологического исследования (MWS), относительный риск (ОР) при применении ЗГТ, включающей только эстрогены, является сходным и составляет соответственно 1,35 (ДИ 95% 1,21-1,49) и 1,30 (ДИ 95% 1,21-1,40).

Во многих эпидемиологических исследованиях сообщается о том, что при применении комбинированной ЗГТ, включающей эстрогены и гестагены, общий риск развития рака молочной железы больше, чем при применении монотерапии эстрогенами.

В исследовании MWS было показано, что по сравнению с женщинами, которые никогда не получали ЗГТ, применение различных типов эстроген-гестагеновой ЗГТ ассоциируется с увеличением риска развития рака молочной железы (ОР = 2,00, 95% ДИ: 1,88-2,21) по сравнению с монотерапией эстрогенами (ОР = 1,30, 95% ДИ: 1,21-1,40) или тиболоном (ОР = 1,45; 95% ДИ 1,25-1,68).

По данным исследования WHI относительный риск составляет 1,24 (95% ДИ 1,01-1,54) по сравнению с плацебо при применении ЗГТ, включающей эстроген и гестаген (КЭЭ + МПА), через 5,6 лет у всех пациентов. У женщин после гистерэктомии этот риск составляет 0,77 (95% ДИ 0,59-1,01) для группы пациенток, получавших лечение конъюгированными эквин-эстрогенами в течение 6,8 лет, по сравнению с группой плацебо.

Расчетные показатели абсолютного риска по данным исследования MWS и WHI представлены ниже:

Согласно оценкам по данным исследования MWS, основанных на известной средней частоте развития рака молочной железы в промышленно развитых странах, было показано, что:

У женщин, не использующих ЗГТ, ожидаемый риск развития рака молочной железы составляет приблизительно 32 на 1000 женщин в возрасте от 50 до 64 лет.

На 1000 женщин, использующих или использовавших ранее ЗГТ, число *дополнительных* случаев развития рака молочной железы для соответствующего возраста составляет:

- Для женщин, использующих заместительную терапию с применением *только эстрогенов*
 - от 0 до 3 (в среднем 1,5) в течение 5 лет терапии
 - от 3 до 7 (в среднем 5) для 10 лет терапии.
- Для женщин, использующих ЗГТ, содержащую эстрогены и гестагены
 - от 5 до 7 (в среднем 6) в течение 5 лет терапии
 - от 18 до 20 (в среднем 19) для 10 лет терапии.

Согласно оценкам, проведенным по данным исследования WHI, было показано, что при наблюдении в течение 5,6 лет за женщинами в возрасте от 50 до 79 лет с применением ЗГТ, содержащей *эстрогены и гестагены* (КЭЭ + МПА), связано развитие 8 *дополнительных* случаев инвазивного рака молочной железы на 1000 женщин в год.

На основании расчетов, проведенных по результатам исследования, было показано, что:

- На 1000 женщин из группы плацебо
 - инвазивный рак молочной железы будет диагностирован у 16 женщин в течение 5 лет.
- На 1000 женщин из группы, где применялась комбинированная ЗГТ на основе эстрогена и гестагена (КЭЭ + МПА), число дополнительных случаев инвазивного рака молочной железы составит:
 - От 0 до 9 (в среднем 4) случая в течение 5 лет терапии.

В целом число дополнительных случаев развития рака молочной железы является примерно одинаковым в независимости от возраста женщины во время начала применения ЗГТ (у женщин в возрасте от 45 до 65 лет)

Гиперплазия эндометрия:

- Риск гиперплазии и карциномы эндометрия увеличивается монотерапии эстрогенами в течение длительного периода.
Добавление прогестагена в течение не менее 12 дней за цикл у женщин без гистерэктомии значительно снижает этот риск.
- Межменструальные кровотечения возможны в течение первых месяцев лечения. Если они появляются после нескольких месяцев терапии или сохраняются после прекращения лечения, необходимо найти причину, что может потребовать биопсии эндометрия, для исключения злокачественной трансформации.
- Монотерапия эстрогенами может вызвать злокачественную трансформацию остаточных очагов эндометриоза. Поэтому у женщин с эндометриозом после гистерэктомии, когда отсутствие остаточных очагов эндометриоза не может быть гарантировано, рекомендуется добавление прогестинов к эстроген-заместительной терапии.

Рак яичников:

По данным некоторых эпидемиологических исследований длительное применение ЗГТ (минимум в течение 5-10 лет), включающей только монотерапию эстрогенами у женщин после гистерэктомии, ассоциируется с увеличением риска развития рака яичников. Остается неизвестным, отличается ли риск развития рака яичников при длительном применении комбинированной заместительной терапии от такового при использовании монотерапии эстрогенами.

Венозные тромбоэмболические осложнения:

Применение ЗГТ ассоциируется с увеличением относительного риска возникновения эпизодов венозных тромбоэмболий (ВТЭ), т.е. тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. В контролируемом рандомизированном исследовании и множестве эпидемиологических исследований было показано увеличение риска развития ВТЭ у женщин, получающих лечение, по

сравнению с женщинами, у которых лечение не применяется, в два-три раза. Согласно оценкам, у женщин, не получающих лечение, число венозных тромбоэмболических осложнений за 5-летний период приблизительно составляет 3 случая на 1000 женщин в возрасте от 50 до 59 лет и 8 случаев на 1000 женщин в возрасте от 60 до 69 лет. У здоровых женщин при лечении в течение 5 лет согласно оценкам число дополнительных случаев ВТЭ за 5-летний период составляет от 2 до 6 (в среднем: 4) на 1000 пациенток в возрасте от 50 до 59 лет и от 5 до 15 случаев (в среднем: 9) на 1000 пациенток в возрасте от 60 до 69 лет. Развитие ВТЭ более вероятно в течение первого года проведения ЗГТ.

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются ВТЭ в личном или в семейном анамнезе, выраженное ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), системная красная волчанка (СКВ). Единое мнение относительно роли варикозного расширения вен для развития венозных тромбозов отсутствует.

Пациенты с ВТЭ в анамнезе и пациенты с тромбофилией представляют группу высокого риска по развитию ВТЭ. Применение ЗГТ может этот риск увеличивать. У пациенток с личным или семейным анамнезом тяжелых ВТЭ или при наличии в анамнезе повторных спонтанных выкидышей необходимо проводить обследование для исключения тромбофилической предрасположенности. До проведения тщательной оценки тромбофилических факторов и начала антикоагулянтной терапии проведение ЗГТ у этой группы пациентов считается противопоказанным. Женщины, которые уже получают антикоагулянты, требуют особого внимания и оценки соотношений риска и преимуществ ЗГТ.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при длительной иммобилизации, при тяжелых травмах или обширных хирургических вмешательствах. Как и у всех пациентов, в послеоперационном периоде особое внимание следует уделять профилактике ВТЭ. Так как длительная иммобилизация является следствием плановых хирургических вмешательств, особенно на брюшной полости или при ортопедических операциях на нижних конечностях, в качестве одной из профилактических мер следует рассмотреть вопрос о временном прекращении ЗГТ сроком на четыре-шесть недель перед операцией. Возобновить ЗГТ можно только после полного восстановления подвижности пациентки.

Если ВТЭ развивается после начала лечения, его необходимо прервать. Пациенток следует проинформировать о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении возможных симптомов тромбоэмболии (например, болезненного отека ног, внезапной боли в груди или одышки).

Ишемическая болезнь сердца:

В контролируемых рандомизированных исследованиях не было показано преимуществ со стороны сердечнососудистой системы при применении комбинированной терапии конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетатом (МПА). В двух важных клинических исследованиях (WHI и HERS – Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (Исследование влияния заместительной терапии эстрогенами и гестагенами на сердце)) было показано

увеличение риска смертности от сердечнососудистых осложнений в течение первого года лечения при отсутствии общих преимуществ в отношении сердечнососудистой системы. Что касается других видов ЗГТ, в настоящее время имеются лишь ограниченные данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых проводилась оценка влияния на заболеваемость и смертность от сердечнососудистых заболеваний. Точные данные о том, что эти результаты применимы к другим видам ЗГТ, отсутствуют.

Церебральные сосудистые осложнения:

В крупном клиническом рандомизированном исследовании (исследование WHI) в рамках вторичной конечной точки было выявлено увеличение риска ишемических церебральных сосудистых осложнений у здоровых женщин во время применения комбинированной терапии конъюгированными эстрогенами и МПА. У женщин, которые не получали лечение, согласно оценкам, число церебральных сосудистых осложнений за 5-летний период составляет приблизительно 3 случая на 1000 женщин в возрасте от 50 до 59 лет и 11 случаев на 1000 женщин в возрасте от 60 до 69 лет. Согласно оценкам, у женщин, получающих лечение конъюгированным эстрогенами и МПА, число дополнительных случаев составит от 0 до 3 (в среднем = 1) на 1000 женщин в возрасте от 50 до 59 лет и от 1 до 9 случаев (в среднем = 4) на 1000 женщин в возрасте от 60 до 69 лет. Точных данных, что такое увеличение риска распространяется на другие виды ЗГТ, нет.

Другие состояния:

Применение эстрогенов может приводить к задержке солей и жидкости, что, следовательно, требует тщательного контроля у пациенток с сердечной или почечной недостаточностью. Тщательное наблюдение необходимо у пациенток с терминальной почечной недостаточностью, имеющих склонность к повышению уровня эстрогенов в плазме крови.

Тщательный контроль необходим у женщин с ранее выявленной гипертриглицеридемией, так как при применении монотерапии эстрогенами или заместительной гормональной терапии описаны редкие случаи выраженного повышения уровня триглицеридов, что может приводить к развитию панкреатита.

Эстрогены увеличивают уровень «глобулина, связывающего гормоны щитовидной железы» (ТСГ), что может приводить к увеличению общих уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы, которые определяются с использованием метода РВІ (йода, связанного с белками), Т4 (хроматография или радиоиммунный анализ) и Т3 (радиоиммунный анализ). Связывание Т3 полимерами уменьшается, что свидетельствует об увеличении уровня ТСГ. Концентрации свободных Т3 и Т4 не изменяются. Могут увеличиваться уровни других белков, например, транспортного белка кортизола (КСГ), белка, связывающего половые гормоны (ССГ), что может приводить соответственно к увеличению уровня циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологических активных гормонов не изменяются. Возможно также увеличение уровня других белков плазмы крови (ангиотензиногена/субстрата ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина).

Убедительные доказательства улучшения когнитивных функций при применении ЗГТ отсутствуют. В исследовании WHI показана тенденция к возможному увеличению риска деменции у женщин при длительном применении ЗГТ, которые начинают комбинированную терапию на основе конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата в возрасте старше 65 лет. Остается неизвестным, применимы ли эти наблюдения у более молодых женщин в постменопаузе или при использовании других видов ЗГТ.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, в некоторых случаях - метроррагия.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эстрогены могут снижать эффект непрямых антикоагулянтов, гипотензивных и гипогликемических препаратов (может потребоваться коррекция режима дозирования).

Повышает эффективность гиполипидемических лекарственных средств. При одновременном применении эстрогенов и лекарственных средств, индуцирующих микросомальные ферменты печени (барбитуратов, карбамазепина, гризеофульвина и рифампицина) возможно снижение концентрации эстрадиола в плазме.

Ослабляет эффекты мужских половых гормонов, диуретических лекарственных средств.

Анксиолитические лекарственные средства (транквилизаторы), наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии ускоряют метаболизм эстрадиола.

Концентрация в плазме уменьшается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков (ампициллин, рифампицин), что связано с изменением микрофлоры в кишечнике.

Фолиевая кислота и препараты гормонов щитовидной железы усиливают действие эстрадиола.

Применение у детей:

Эстрогель не показан для использования у детей

Применение у лиц пожилого возраста (старше 65 лет)

Опыт применения данного вида лечения у женщин в возрасте старше 65 лет ограничен.

Причины для установления каких-либо ограничений длительности терапии отсутствуют, однако для продолжения терапии постменопаузальных симптомов следует использовать минимальную эффективную дозу на протяжении минимального периода времени. Необходимо выполнять тщательную оценку рисков и преимуществ не реже одного раза в год; гормоно-заместительная терапия должна продолжаться только до тех пор, пока ее преимущества перевешивают риски, связанные с данной терапией

Применение при нарушениях функции печени и/или холестатической желтухи в анамнезе:

Метаболизм эстрогенов может снижаться у женщин с нарушениями функции печени. Для женщин с холестатической желтухой в анамнезе, ассоциированной с применением эстрогенов ранее или с беременностью, следует проявлять осторожность, а в случае рецидива – применение препарата следует прекратить.

Применение при нарушениях функции почек:

Данные клинических исследований отсутствуют

**Применение у лиц, работающих с различными механизмами или управляющих автомобилем:**

Влияние эстрогенов не изучалось

Применение Эстрожель должно производиться:

- самой женщиной,
- утром или вечером, предпочтительно на чистую кожу.

Эстрожель не оставляет пятен.

Форма выпуска

Гель трансдермальный 0,6 мг/г

По 80 г препарата в пластиковый флакон с дозирующим устройством, закрытым пластиковым колпачком. Флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25° С, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

Безен Хелскеа СА / Besins Healthcare SA
рю Вашингтон 80, 1050 Иксель / Rue Washington 80, 1050 Ixelles
Бельгия

Производитель:

Безен Мэньюфекчуриг Белджиум СА / Besins Manufacturing Belgium SA
Гроот-Бийгаарденстраат 128, 1620, Дрогенбос /
Groot-Bijgaardenstraat 128 1620 Drogenbos
Бельгия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ

7418 - 2020

или

Лабораториес Безен Интернейшнл / Laboratoires Besins International
92120 Монруж / 92120 Montrouge
Франция

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство Безен Хелскеа Чехия с.р.о. в Казахстане
050059, Алматы, Самал-2, 77 А офис 3/2
тел. (727) 344 12 60