

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Эстрокад®

Регистрационный номер: ЛС-001609

Торговое наименование: Эстрокад®

Международное непатентованное или группировочное наименование: эстриол

Лекарственная форма: суппозитории вагинальные

Состав

1 суппозиторий содержит:

действующее вещество: эстриол 0,50 мг;

вспомогательные вещества: витепсол S 51: твердый жир, макрогола цетостеариловый эфир, глицерил монорицинолеат.

Описание

Однородные суппозитории белого цвета, без запаха.

На продольном срезе суппозиторий представляет собой однородную массу, без слоев, не содержащую вкраплений.

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 pH 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 удерживается 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 ч 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-печёночной 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 ч.

Показания к применению

- менопаузальная гормональная терапия (МГТ): лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе;
- пред- и послеоперационная терапия 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 эстрогенозависимые 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 эстрогенозависимых 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;
- наследственный и приобретенный ангионевротический отек;

Применение во время 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 дозы

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 вагинальным 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) классифицируются в соответствии с частотой их возникновения: очень часто (1/10), часто (1/100, но < 1/10), нечасто (1/1 000, но < 1/100), редко (1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000):

Классификация по органам и системам	<i>Нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	<i>Редко</i> ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$)	<i>Очень редко</i> ($< 1/10\ 000$)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышение артериального давления		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота и прочие жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта		
Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани			Судороги ног "тяжелые ноги"
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Мастодиния (в течение первых нескольких недель); выделения; раздражение влагалища с ощущением жара, зуда, жжения и покраснения; цервикальная гиперсекреция; вагинальные выделения	Маточные кровотечения	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отечность с транзиторным увеличением массы тела	Мигреноподобные головные боли	

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

Нижеперечисленные заболевания зарегистрированы с большей частотой у женщин, получающих пероральные препараты МГТ, по сравнению с женщинами, которые не получают МГТ. Эти риски в меньшей степени относятся к препаратам, применяемым интравагинально, таким как Эстрокад® :

- доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, в т.ч. рак эндометрия, РМЖ (двукратное повышение РМЖ отмечается у женщин, при длительности применения комбинированных эстроген-прогестагенных 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 МГТ в непрерывном режиме после 65 лет;

- долгосрочное применение эстрогена в качестве монотерапии и в сочетании с гестагеном для МГТ ассоциируется с незначительным повышением риска развития рака яичников (в исследовании «Миллион женщин» при проведении МГТ в течение 5 лет зарегистрирован 1 дополнительный случай на 2000 женщин);
- МГТ ассоциируется с 1,3 – 3 кратным относительным повышением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии), повышенный риск развития этого осложнения наблюдается в первый год МГТ;
- отмечается некоторое увеличение риска развития ИБС у пациенток в возрасте старше 60 лет при МГТ комбинацией эстрогена и прогестагена;
- МГТ монопрепаратом эстрогена или комбинацией эстрогена и прогестагена связана с повышением в 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта (риск возникновения геморрагического инсульта в период МГТ не увеличивается).

Передозировка

Передозировка маловероятна.

Симптомы (при случайном приеме внутрь): тошнота, рвота, кровотечения "отмены".

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, эфавиренз). 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.

Во время клинических исследований терапии вирусного гепатита С (ВГС) с применением комбинированной схемы омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него повышение уровней АЛТ, более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН), наблюдалось значительно чаще у женщин, получавших лекарственные средства, содержащие этинилэстрадиол, например, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). У пациенток, получавших лекарственные средства, содержащие эстрогены, помимо этинилэстрадиола, например, эстрадиол, частота повышения уровня АЛТ была

сопоставима с таковой у пациенток, не получавших эстрогены; однако в связи с ограниченным количеством женщин, получавших такие препараты, требуется проявлять осторожность при одновременном их назначении с комбинированным режимом терапии, содержащим омбитасвир/паритапревир/ритонавир с добавлением или без добавления дасабувира, а также с режимом терапии, содержащим глекапревир/пибрентасвир (см. раздел "Особые указания").

При интравагинальном введении лекарственного препарата эффект первого прохождения через печень отсутствует, и поэтому индукторы печеночных ферментов могут оказывать менее выраженное воздействие на интравагинальные эстрогены, чем на пероральные препараты.

Одновременное использование презервативов может ослабить их прочность на разрыв и, следовательно, ухудшить безопасность презервативов.

Особые указания

МГТ 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 МГТ 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 МГТ 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;
- отечность лица, языка и/или горла и/или затрудненное глотание или сыпь, а также затрудненное дыхание, позволяющие заподозрить ангионевротический отек;
- в случае, если появились симптомы образования тромбов:
 - болезненную припухлость и покраснение кожи нижних конечностей;
 - внезапно возникшую боль в груди;
 - затрудненное дыхание.

Примечание

Препарат Эстрокад® не является средством контрацепции. Если прошло менее 12 месяцев с момента последнего менструального цикла, или Вы моложе 50 лет, Вам могут потребоваться дополнительные средства контрацепции для предотвращения беременности. Проконсультируйтесь с врачом.

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 приём 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 МГТ 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.

Результаты большого мета-анализа показали, что после прекращения лечения дополнительный риск со временем снижается, а время, необходимое для возвращения к

исходному уровню, зависит от продолжительности предшествующего применения МГТ. Если Вы получали МГТ более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет или более. 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.

МГТ, 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 эстрогеном (по крайней мере, в течение 5-10 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что МГТ комбинированными препаратами имеет сходный или незначительно меньший риск. Неизвестно, отличается ли риск при длительном приёме низкоактивных эстрогенов (таких, как эстриол) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

ВТЭ

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

Общепризнанными факторами риска ВТЭ является прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ >30 кг/м²), беременность/послеродовый период, системная красная волчанка и рак. Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. После любого хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ. В случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно отменить МГТ 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 «тяжёлого» дефекта (например,

дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) МГТ эстриолом противопоказана.

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

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, отёка или болезненности по ходу вены нижней конечности, внезапной боли в груди, одышки и т.д.).

При изучении популяции женщин в возрасте 50 лет, не получающих МГТ, предполагается, что в среднем у 4–7 женщин из 1000 венозный тромб образуется в течение 5 лет. У женщин в возрасте 50 лет, получавших МГТ монопрепаратами эстрогенов более 5 лет, на 1000 женщин приходится от 5 до 8 случаев венозного тромбоза (т.е. 1 дополнительный случай)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

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

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 МГТ комбинированными (эстроген+гестаген) препаратами у пациенток старше 60 лет.

Ишемический инсульт

МГТ 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 МГТ увеличивается с возрастом. Риск геморрагического инсульта при МГТ не увеличивается.

При изучении популяции женщин в возрасте 50 лет, не получающих МГТ, можно предположить, что в среднем у 8 женщин из 1000 инсульт произойдет в течение 5-летнего периода. У женщин в возрасте 50 лет, получающих МГТ, этот показатель составит 11 случаев на 1000 женщин в течение 5 лет (т.е. 3 дополнительных случая)

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 МГТ эстрогенами вызывала значительное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к развитию панкреатита.

Экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получавших лечение от инфекции ВГС комбинированным режимом омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) значительно чаще наблюдалось у женщин, принимавших этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КГК. Кроме того, у пациентов, получавших глекапревир/пибрентасвир, повышение АЛТ наблюдалось у женщин, принимавших этинилэстрадиолсодержащие препараты, такие как КГК. У женщин, принимающих препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения АЛТ была такой же, как и у женщин, не принимающих эстрогены; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих эти другие эстрогены, следует соблюдать осторожность при совместном назначении с комбинированным препаратом омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также с препаратом глекапревир/пибрентасвир. (См. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

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 МГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске

развития деменции у женщин в случае начала МГТ комбинированными препаратами или монотерапии эстрогеном в непрерывном режиме после 65 лет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Применение препарата Эстрокад® не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Суппозитории вагинальные, 0,5 мг.

По 5 суппозитория в алюминиевый стрип, по 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения:

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель

Др. Каде Фармацевтическая Фабрика ГмбХ,

Германия, 12277 Берлин, Ригиштрассе, 2.

Телефон: +49 30 7208 2 0

Факс: +49 30 7208 2 200

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Ацино Рус»

129110, Москва, проспект Олимпийский,

дом 16, строение 5, этаж 5, помещение I

Телефон: +7 (495) 502-92-47

E-Mail: info_rus@acino.swiss,

safety_rus@acino.swiss