



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

06.03.2018 № 20-3/391
На № 2022039 от 22.02.2018

Заявителям регистрации и
производителям лекарственных
препаратов, содержащих в
качестве действующего
вещества эстриол

В связи с письмом ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 22.02.2018 № 2022039 Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств сообщает о необходимости внесения изменений в инструкции по применению зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих в качестве действующего вещества эстриол в лекарственной форме суппозитории вагинальные, 0.5 мг, согласно актуальной информации об опыте их клинического применения.

Приложение: письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 22.02.2018 № 2022039 на 9 л.

Директор Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств

А.Г. Цындымеев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

федеральное
государственное бюджетное
учреждение
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России)

Директору Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

А.Г. Цындымееву

Рахмановский пер., д. 3,
г. Москва, ГСП-4, 127994

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8, стр.2.
Тел. (495) 234-6106, 625-4342, факс 625-4350

22 ФЕВ 2018

№

2321

На № _____ от _____

Информационное письмо

Минздрав России



2022039

22.02.18

Уважаемый Арслан Гармаевич!

В ходе подготовки требований к безопасности и эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения препаратов, содержащих в качестве действующего вещества эстриол в лекарственной форме - суппозитории вагинальные, 0,5 мг, была выявлена необходимость унификации и дополнения инструкций по применению данных лекарственных препаратов следующими сведениями.

Разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

«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».

Раздел «Показания к применению» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

«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 женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом.

Как вспомогательное средство диагностики при получении атрофической картины цервикального мазка».

Раздел «Противопоказания» и «С осторожностью» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

- 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».

Раздел «С осторожностью» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

«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;
- атеросклероз;
- семейная гиперлипопротеинемия;
- панкреатит».

Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» необходимо представить в следующей редакции:

«Беременность

Применение препарата в период беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано».

Раздел «Способ применения и режим дозирования» необходимо откорректировать и представить в следующей редакции:

«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 суппозиторию) 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».

В разделе «Побочное действие» необходимо откорректировать и дополнить информацию о нежелательных реакциях при применении эстриола:

«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 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 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)».

Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

«Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, в частности с изоферментами цитохрома P450, например, такими как противосудорожные 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».

Раздел «Особые указания» необходимо дополнить и представить в следующей редакции:

«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 пресимптомной 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 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 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 эстрогеном (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 приёме низкоактивных эстрогенов (таких, эстриол) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

ВТЭ

ЗГТ 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 ЗГТ, чем в более поздние сроки. У пациенток с подтверждённым 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 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 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 «тяжёлого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ эстриолом противопоказана.

Для женщин, получающим 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, отёка 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 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 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 времени 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».

В разделе «Условия отпуска» необходимо указать «По рецепту». Основанием к внесению изменений в указанный раздел (перевод из безрецептурного в рецептурный статус) является следующее:

1. Основная область применения препаратов, содержащих эстриол, суппозитории вагинальные, - ЗГТ, поэтому перед применением эстриола необходима консультация врача, т.к. имеется достаточно широкий спектр возможных серьезных НР, включающих, например:

- 1,3-кратное относительное повышение риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии);

- повышение в 1,5 раза относительного риска ишемического инсульта при проведении ЗГТ монопрепаратом эстрогена или комбинацией эстрогена и прогестагена;

- задержка жидкости при применении эстрогенов, в связи с чем пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под тщательным врачебным наблюдением.

2. Применение эстриола, суппозитории вагинальные, предполагает предварительную консультацию врача с целью исключения, в том числе в анамнезе, целого ряда заболеваний/состояний или факторов риска, отраженных в разделах «Противопоказания» и «С осторожностью». Также необходимо провести общий и гинекологический осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза). В период терапии рекомендуется проводить периодические медицинские осмотры и не менее одного раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «польза-риск». Продолжение лечения эстрогенами обосновано только в случае превышения пользы применения препарата над риском.

3. Длительная монотерапия эстрогеном (в течение 5-10 лет) сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. У женщин, получающих комбинированную терапию эстроген + прогестаген в течение более 5 лет, отмечено увеличение риска развития РМЖ в 2 раза. По данным эпидемиологического исследования, длительный пероральный приём эстриола в низких дозах может повышать риск рака эндометрия.

4. Статус референтного препарата Овестин, суппозитории вагинальные 0,5 мг, («Аспен Фарма Трейдинг Лимитед», Ирландия) в ряде стран мира (Германия, Швейцария, Новая Зеландия и др.) рецептурный.

С уважением,
заместитель генерального директора
по экспертизе ЛС



В.А.Меркулов