

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЕСТРІОЛ-М**  
**(ESTRIOL-M)**

**Склад лікарського засобу.**

*Діюча речовина:* Estriol; естріол – (16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16,17-тріол;  
1 супозиторій містить естріолу 0,5 мг;  
*допоміжні речовини:* диметилсульфоксид, твердий жир, емульгатор № 1.

**Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні.  
Супозиторії білого або майже білого кольору.

**Назва і місцезнаходження виробника.**

ВАТ «Монфарм». 19100 Черкаська обл., м. Монастирище, вул. Заводська, 8.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени. Код АТС G03C A04.

*Фармакологічні властивості.* Естріол є природним естрогеном. Його використовують для лікування патологічних симптомів, обумовлених недостатністю естрогенів у перед- та постменопаузний період, а також після операцій піхвовим доступом. При атрофічних змінах слизової оболонки піхви відновлює нормальний піхвовий епітелій, сприяючи у такий спосіб нормалізації мікрофлори та рН середовища, підвищуючи опірність епітелію піхви до інфекційних та запальних агентів. На відміну від інших естрогенів, естріол володіє короткою тривалістю дії, тому добова доза, яка застосовується однократно, не спричиняє проліферації ендометрія і не потребує додаткової прогестагенної терапії.

При місцевому застосуванні у формі супозиторіїв естріол швидко і майже повністю абсорбується.  $C_{max}$  у плазмі досягається через 1 - 2 год після застосування. Естріол на 90% зв'язується з альбумінами сироватки. Виведення його (у зв'язаній формі) здійснюється, головним чином, нирками. Приблизно 2% виводиться через кишечник у незміненому вигляді. Виведення метаболітів із сечею починається вже через декілька годин після застосування препарату і триває 18 год.

**Показання для застосування.**

Гормональна замісна терапія (ГЗТ) для лікування атрофії слизової оболонки нижніх відділів сечостатевого тракту, пов'язаної з естрогеновою недостатністю. Перед- і післяопераційна терапія жінок у постменопаузному періоді, при хірургічних втручаннях при вагінальному доступі. Як допоміжний засіб діагностики при отриманні атрофічної картини цервікального мазка.

**Протипоказання.**

Вагітність і годування груддю.

Встановлений, в анамнезі або підозрюваний рак молочних залоз.

Встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія).

Вагінальна кровотеча невизначеної етіології.

Нелікована гіперплазія ендометрія.

Ідіопатична в анамнезі або протікаюча в даний час венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, емболія легенів).

Активне або нещодавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).

Захворювання печінки в гострій стадії або захворювання печінки в анамнезі, після якого показники функції печінки не повернулися до норми.

Встановлена підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.  
Порфірія.

### **Особливі застереження.**

Для лікування постменопаузних симптомів, ГЗТ необхідно починати тільки за наявності симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно не рідше одного разу на рік ретельно оцінювати ризик і користь лікування і ГЗТ слід продовжувати, за наявності показань, тільки протягом часу, доки користь перевищує ризик.

#### *Медичне обстеження/спостереження*

Перед початком або відновленням ГЗТ необхідно встановити докладний індивідуальний і сімейний анамнез. Керуючись отриманим анамнезом і протипоказаннями та попередженнями щодо застосування, необхідно провести клінічне обстеження (включаючи обстеження органів малого таза і молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити періодичні медичні огляди, частота і характер яких індивідуальні. Жінки повинні бути інформовані про необхідність повідомити лікаря про зміни в своїх молочних залозах (див. нижче “Рак молочних залоз”). Дослідження, включаючи маммографію, необхідно проводити відповідно до прийнятих в даний час стандартів обстеження.

#### *Стани, при яких необхідно спостереження*

лейоміома (фіброми матки) або ендометріоз;  
перенесені тромбоемболічні порушення або якщо існують чинники ризику таких порушень;  
чинники ризику естрогензалежних пухлин, наприклад, 1-й ступінь спадковості для раку молочних залоз;  
артеріальна гіпертензія;  
доброякісні пухлини печінки (наприклад, аденома печінки);  
цукровий діабет з/або без судинного компонента;  
жовчнокам’яна хвороба;  
мігрень або (тяжкий) головний біль;  
системний червоний вовчок;  
гіперплазія ендометрія в анамнезі;  
епілепсія;  
астма;  
отосклероз.

#### *Причини для негайної відміни терапії*

Терапію слід припинити у разі виявлення протипоказання і при виникненні таких станів:

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

#### *Гіперплазія ендометрія*

Для запобігання стимуляції ендометрія добова доза не повинна перевищувати 1 супозиторій (0,5 мг естріолу). Не слід застосовувати цю максимальну дозу довше 4 тижнів.

#### *Рак молочних залоз*

Є повідомлення про підвищений ризик раку молочних залоз у жінок, що приймали естроген, естроген-прогестоген комбінації або тіболону для ГЗТ протягом декількох років. Для всієї ГЗТ підвищений ризик стає помітним після декількох років застосування і зростає з тривалістю приймання, але повертається до початкового рівня через декілька років після припинення лікування.

Важливо, щоб ризик розвитку раку молочних залоз був обговорений з хворою і співвіднесений з відомою користю ГЗТ.

#### *Венозні тромбоемболії*

ГЗТ пов’язана з більш високим відносним ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або емболії легенів. Виникнення такого явища ймовірніше протягом першого

року ГЗТ, ніж у більш пізніші терміни. Невідомо, чи має препарат такий самий ризик.

Хворі з ВТЕ в анамнезі або зі встановленими тромбоемболічними станами мають підвищений ризик ВТЕ. ГЗТ може збільшити цей ризик. Аби виключити схильність до утворення тромбів, необхідно досліджувати індивідуальний і сімейний анамнез тромбоемболій або спонтанного викидня, який повторюється. Доти, поки не буде проведена ретельна оцінка тромбоемболічних чинників, початок лікування антикоагулянтами або застосування ГЗТ у таких хворих повинно розглядатися як протипоказання. Відносно жінок, які вже отримують лікування антикоагулянтами, потрібний ретельний розгляд співвідношення користь-ризик застосування ГЗТ.

Ризик ВТЕ може зростати при тривалій іммобілізації хворого, обширній травмі або великому об'ємі хірургічного втручання. Після хірургічної операції необхідно приділяти особливу увагу профілактичним заходам для попередження ВТЕ. У тих випадках, коли тривала іммобілізація неминуха після факультативної операції, особливо, після абдомінальної хірургічної операції або ортопедичної операції на нижніх кінцівках, по можливості, необхідно передбачити тимчасове припинення ГЗТ за 4 - 6 тижнів до проведення операції. Якщо препарат застосовується за призначенням "перед- і післяопераційна терапія...", то необхідно передбачити профілактичне лікування для запобігання тромбозів.

Якщо після початку лікування препаратом розвивається ВТЕ, то лікування препаратом необхідно припинити. Хворі повинні бути проінформовані про необхідність негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчують симптоми потенційної тромбоемболії (наприклад, хворобливий набряк ноги, раптовий біль у грудях, задишка).

#### *Ішемічна хвороба серця (ІХС)*

ГЗТ не рекомендується для жінок із захворюваннями серця або які нещодавно мали захворювання серця. ГЗТ не допомагає запобігти серцевим захворюванням.

Дослідження про один тип ГЗТ (кон'югований естроген плюс медроксипрогестерону ацетату (МРА) показали, що у жінок, які приймали цей препарат, незначно збільшувалась вірогідність серцевого захворювання протягом першого року лікування. Для інших типів ГЗТ ризик виникнення серцевого захворювання ймовірно такий самий, хоча це дотепер не підтверджено.

#### *Інсульт*

Як вторинний результат, існує підвищений ризик ішемічного інсульту у здорових жінок під час лікування при безперервному прийманні комбінації кон'югованих естрогену і медроксипрогестерону ацетату (МРА). Для жінок, які не застосовують ГЗТ, показано, що кількість випадків інсульту, які можуть виникнути протягом 5-річного періоду, становить приблизно 3 випадки на кожну 1000 жінок віком 50 - 59 років і 11 випадків на кожну 1000 жінок віком 60 - 69 років. Невідомо, чи розповсюджується підвищений ризик і на інші препарати для ГЗТ.

#### *Рак яєчників*

Тривале (не менше 5-10 років) застосування препаратів для ГЗТ, що містять тільки естроген, у жінок, які перенесли операції на матці, було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку раку яєчників, що було встановлене в декількох епідеміологічних дослідженнях. Відсутня упевненість в тому, що тривале застосування комбінованої ГЗТ або низькоактивного естрогену (наприклад, Естріол-М) має інший ризик, ніж препарати, що містять тільки естроген.

#### *Інші стани*

Естроген може спричиняти затримку рідини, і тому хворі з порушенням функції нирок і серцево-судинною недостатністю повинні перебувати під ретельним контролем. Хворі в термінальній стадії хронічної ниркової недостатності повинні перебувати під безпосереднім контролем, оскільки передбачається, що рівень циркулюючих активних речовин препарату підвищується.

Естріол є слабким інгібітором гонадотропіну і не має іншого значного впливу на ендокринну систему. У випадку вагінальних інфекцій рекомендовано супутнє специфічне лікування.

**Застосування в період вагітності та годування груддю.** Під час вагітності та в період годування груддю препарат протипоказаний.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими**

*механізмами.* Під час лікування препаратом слід уникати керування автотранспортом та роботи зі складними механізмами.

**Діти.** Препарат не застосовується для дітей.

### **Спосіб застосування і дози.**

Застосовують інтравагінально по 1 супозиторію (0,5 мг) 1 раз на добу в перші 2 - 3 тижні. Далі поступово знижують дозу до 0,5 мг/добу 2 рази на тиждень. Тривалість курсу лікування – 6 місяців.

Перед- і післяопераційна терапія жінок у постменопаузному періоді при проведенні хірургічного втручання піхвовим доступом: по 1 супозиторію (0,5 мг) на добу протягом 2 тижнів до операції; по 1 супозиторію (0,5 мг) 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів після операції.

З діагностичною ціллю при сумнівних результатах цитологічного дослідження мазка шийки матки на фоні атрофічних змін епітелія – по 1 супозиторію (0,5 мг) через день протягом тижня до проведення цитологічного дослідження.

Якщо чергова доза препарату була пропущена, її слід прийняти щойно буде про це згадано. Однак, якщо про це було згадано лише в день прийому наступної дози препарату, слід продовжити його приймання за звичайною схемою, незважаючи на пропуск. Не можна приймати 2 дози препарату в один день.

У жінок, які не отримують ГЗТ, або у жінок, які переходять з безперервного перорального приймання комбінованого препарату для ГЗТ, лікування препаратом можна починати в будь-який день.

Жінки, які переходять з циклічної схеми приймання препаратів для ГЗТ, повинні починати лікування препаратом через один тиждень після закінчення циклу.

### **Передозування.**

Вірогідність передозування супозиторіїв при їх вагінальному застосуванні надзвичайно низька. Однак, якщо велика кількість препарату потрапляє у шлунково-кишковий тракт, можлива поява нудоти, блювання та припинення кровотечі у жінок. Специфічний антидот невідомий. За необхідності слід проводити симптоматичне лікування.

### **Побічна дія.**

Як будь-який препарат, що наноситься на слизову оболонку, супозиторії можуть іноді спричиняти місцеве подразнення або свербіж. Іноді може виникати напруження або болючість молочних залоз. Як правило, ці побічні ефекти зникають після перших тижнів лікування, але можуть також свідчити про призначення надто високої дози препарату. При застосуванні препарату не виключена можливість виникнення інших небажаних реакцій:

– доброякісні і злоякісні естрогензалежні неоплазії, тобто рак ендометрія і молочних залоз. Що ж до додаткової інформації, див. розділи “Протипоказання” і “Особливі вказівки”;

– венозна тромбоемболія, тобто тромбоз глибоких вен ніг або таза і емболія судин легенів, частіше виникає у користувачів ГЗТ, ніж серед суб’єктів, що не застосовують ГЗТ. Через відсутність даних невідомо, чи відрізняється препарат Естріол-М в цьому відношенні. Щодо додаткової інформації див. розділи “Протипоказання” і “Особливі вказівки”;

– інфаркт міокарда або інсульт;

– жовчнокам’яна хвороба;

– шкірні і підшкірні порушення: хлоазма, мультиформна еритема;

– вузликова еритема, геморагічна пурпура;

– можлива деменція.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

У клінічній практиці не зареєстровано випадків взаємодії між препаратом та іншими лікарськими засобами.

Метаболізм естрогенів може посилюватися при їх застосуванні у поєднанні зі сполуками, які індукують ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти цитохрому P<sub>450</sub>,

Сторінка 5 з 5. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
наприклад, такі як протисудомні засоби (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) і  
протимікробні засоби (наприклад, рифампіцин, рифабутин, невірапін).

Ритонавір і нелфінавір, хоч і відомі як сильні інгібітори, навпаки, проявляють індукуючі властивості  
при застосуванні у поєднанні зі стероїдними гормонами. Рослинні препарати, що містять звіробій  
(Hypericum Perforatum), можуть індукувати метаболізм естрогену.

Клінічно підвищений метаболізм естрогену може призвести до зниження ефекту і до змін характеру  
маткової кровотечі.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** У недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці, при температурі  
від 8 °С до 15 °С.

**Упаковка.** По 5 супозиторіїв у стрипі. По 2 стрипи в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.