

## Орниона®

**Регистрационный номер:** ЛП-000248

**Торговое наименование:** Орниона®

**Международное непатентованное наименование (МНН) или группировочное наименование:** эстриол

**Лекарственная форма:** крем вагинальный

### Состав

1 г крема содержит:

*активное вещество:* эстриол – 1,0 мг;

*вспомогательные вещества:* глицерол (глицерин) – 120,0 мг; стеариловый спирт – 88,4 мг; этанол 95 % (этиловый спирт 95 %) – 50,0 мг; цетиловый спирт – 36,7 мг; макрогола 25 цетостеариловый эфир – 32,4 мг; цетилпальмитат – 15,0 мг; сорбитана стеарат – 7,6 мг; молочная кислота – 4,0 мг; натрия гидроксид – 1,2 мг; хлоргексидина дигидрохлорид (хлоргексидина гидрохлорид) – 0,1 мг; вода очищенная – до 1,0 г.

### Описание

Однородный крем белого или почти белого цвета со слабым специфическим запахом.

### Фармакотерапевтическая группа

Эстроген.

### Код АТХ

G03CA04

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Крем Орниона® содержит эстриол – аналог естественного женского гормона. Эстриол применяется для коррекции дефицита эстрогенов у женщин в период пре- и постменопаузы. Эффективен при лечении урогенитальных нарушений. В случае атрофии эпителия влагалища и шейки матки, эстриол купирует эти нарушения, способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического рН влагалища, тем самым повышая устойчивость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам. В отличие от других эстрогенов, эстриол взаимодействует с ядрами клеток эндометрия в течение небольшого промежутка времени, благодаря чему при ежедневном применении рекомендованной суточной дозы не происходит пролиферации эндометрия. Таким образом, нет необходимости в циклическом дополнительном назначении прогестагенов, а в постменопаузальном периоде не наблюдается кровотечений «отмены».

#### Фармакокинетика

##### *Всасывание и распределение*

Интравагинальное введение эстриола обеспечивает оптимальную локальную биодоступность лекарственного вещества. После всасывания эстриол попадает также в общий кровоток, что проявляется быстрым увеличением концентрации неконъюгированного эстриола в плазме крови с максимальным значением через 1-2 часа после введения. В отличие от других эстрогенов, до 90 % эстриола в плазме крови связывается с альбумином, а не с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

После интравагинального введения 0,5 мг эстриола максимальная концентрация его в плазме крови составляет приблизительно 100 пг/мл, минимальная концентрация – примерно 25 пг/мл, а средняя концентрация – примерно 70 пг/мл. После 3 недель ежедневной аппликации 0,5 мг вагинального эстриола величина средней концентрации

уменьшилась до 40 пг/мл.

#### *Метаболизм*

Метаболизм эстриола в организме сводится к его конъюгированию и деконъюгированию во время кишечно-печеночной рециркуляции.

#### *Выведение*

Поскольку эстриол – конечный продукт метаболизма, он в основном выводится почками в конъюгированном виде. Лишь небольшая доля (2 %) экскретируется через кишечник, в основном в неконъюгированном виде. Период полувыведения составляет примерно 6-9 часов.

### **Показания к применению**

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанная с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе;
- пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе, которым предстоит или уже проведена операция влагалищным доступом;
- с диагностической целью при неясных результатах цитологического исследования эпителия шейки матки на фоне атрофических изменений (как вспомогательное средство).

### **Противопоказания**

- установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы;
- диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия);
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- врожденная или приобретенная предрасположенность к развитию артериальных или венозных тромбозов, например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III (см. раздел «Особые указания»);
- 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**

При наличии у пациентки в настоящее время любого из следующих состояний/заболеваний или в случаях, если такое состояние/заболевание отмечалось ранее, и/или ухудшалось во время предшествующих беременностей или проводимого ранее гормонального лечения, пациентка должна находиться под непосредственным наблюдением врача. Необходимо учитывать, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или ухудшиться во время лечения препаратом Орниона<sup>®</sup>, в частности:

- лейомиома (фиброма матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска эстрогенозависимых опухолей, например, 1-ая степень

- наследственности по раку молочной железы;
- артериальная гипертензия;
- доброкачественные опухоли печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или тяжелая головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- семейная гиперлипопротеинемия;
- панкреатит.

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

Препарат Орниона<sup>®</sup> предназначен для применения у женщин в постменопаузе. Применение препарата во время беременности, при подозрении на беременность или в период грудного вскармливания противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

Крем Орниона<sup>®</sup> следует вводить во влагалище перед сном при помощи калиброванного аппликатора. Одна доза (при заполнении аппликатора до кольцевой метки) содержит 0,5 г крема Орниона<sup>®</sup>, что соответствует 0,5 мг эстриола.

Крем Орниона<sup>®</sup> может применяться как у женщин с гистерэктомией в анамнезе, так и у женщин с интактной маткой.

*При проведении ЗГТ для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе,* проводится одно внутривлагалищное введение крема ежедневно в течение не более двух недель до облегчения симптомов. Далее, доза постепенно снижается до поддерживающей, в зависимости от клинической картины (например, одно введение два раза в неделю).

*При пред- и послеоперационной терапии у женщин в постменопаузе, которым предстоит или уже проведена операция влагалищным доступом,* проводится одно внутривлагалищное введение крема ежедневно в течение двух недель до операции; одно введение два раза в неделю в течение двух недель после операции.

*С диагностической целью при неясных результатах цитологического исследования эпителия шейки матки на фоне атрофических изменений* проводится одно внутривлагалищное введение крема через день в течение одной недели перед взятием следующего мазка.

В случае если очередная доза препарата была пропущена, следует продолжить применение препарата по обычной схеме, не восполняя пропущенную ранее дозу. Нельзя вводить две дозы препарата в один день.

При начале или продолжении лечения постменопаузальных симптомов необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени.

У женщин, не получающих препараты, предназначенные для ЗГТ, или женщин, которые переводятся с непрерывного приема пероральных комбинированных препаратов для ЗГТ, лечение препаратом Орниона<sup>®</sup> можно начинать в любой день.

Женщины, которые переходят с циклического режима приема пероральных препаратов для ЗГТ, должны начинать лечение препаратом Орниона<sup>®</sup> через одну неделю после отмены этих препаратов.

*Техника введения*

Пациентке следует:

- отвинтить колпачок с тубы, перевернуть его и острым наконечником открыть тубу;
- навинтить аппликатор на тубу;
- сдвинуть тубу так, чтобы аппликатор заполнился кремом до остановки поршня;
- отвинтить аппликатор с тубы и закрыть тубу колпачком;
- лежа на спине, ввести аппликатор глубоко во влагалище и плавно вытолкнуть поршнем все содержимое аппликатора;
- после использования аппликатора извлечь поршень из корпуса и вымыть поршень и корпус аппликатора теплой водой с мылом. Не использовать для этой цели синтетические моющие средства. После мытья ополоснуть аппликатор теплой чистой кипяченой водой.

Не помещать аппликатор в горячую воду или кипяток!

### **Побочное действие**

Как любой препарат, наносимый на слизистую оболочку, крем Орниона® может вызывать местное раздражение или зуд. Возможны ациклические кровянистые выделения, прорывные кровотечения, метроррагия. В редких случаях возможны напряженность, болезненность, чувствительность или увеличение размеров молочных желез. Как правило, эти побочные эффекты исчезают после первых недель лечения, кроме того, они могут свидетельствовать о назначении слишком высокой дозы препарата.

Сообщается о других нежелательных реакциях, возникших на фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

тошнота.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

желчнокаменная болезнь.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

доброкачественные и злокачественные эстрогенозависимые неоплазии, в том числе рак шейки матки, рак эндометрия (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

*Нарушения психики:*

деменция при начале ЗГТ в непрерывном режиме после 65 лет (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

повышение либидо.

*Нарушения со стороны водно-электролитного обмена:*

задержка жидкости.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура.

Существуют данные о развитии риска рака молочной железы, рака яичников, риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), риска ишемической болезни сердца (ИБС), риска ишемического инсульта (см. раздел «Особые указания»).

### **Передозировка**

При интравагинальном введении вероятность передозировки крема мала.

*Симптомы*

При случайном приеме внутрь возможны: тошнота, рвота, вагинальные кровотечения, головная боль.

*Лечение*

Специфического антидота нет. При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В клинической практике не отмечено взаимодействия между препаратами эстриола для местного применения и другими лекарственными средствами.

Метаболизм эстрогенов может усиливаться при их применении в сочетании с соединениями, которые индуцируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств (в особенности, изоферменты цитохрома P450), такими как противосудорожные средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз, ритонавир, нелфинавир), барбитураты.

Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Повышенный метаболизм эстрогенов может привести к снижению их клинического эффекта.

Эстриол усиливает действие гипохлипидемических лекарственных средств; ослабляет эффекты мужских половых гормонов, антикоагулянтов, антидепрессантов, диуретических, гипотензивных, гипогликемических лекарственных средств.

Лекарственные средства для общей анестезии, наркотические анальгетики, анксиолитики, некоторые гипотензивные лекарственные средства, этанол снижают эффективность препарата Орниона®.

Фолиевая кислота и тиреоидные средства усиливают эстрогенное действие эстриола.

Есть данные о том, что эстрогены, в том числе эстриол, могут усиливать фармакологическое действие глюкокортикостероидов и повышать активность суксаметония, теофиллина и олеандомицина.

### **Особые указания**

Атрофия слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, вызванная дефицитом эстрогенов, может проявляться неприятными ощущениями во влагалище (болями при половом акте, сухостью во влагалище, зудом) и нарушениями мочеиспускания (повышенной частотой мочеиспускания, дизурией, недержанием мочи легкой степени).

Для лечения постменопаузальных симптомов, ЗГТ необходимо начинать только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы лечения. ЗГТ следует продолжать только в течение периода времени, когда польза превышает риск.

Существуют ограниченные доказательства повышенного риска при ЗГТ во время лечения преждевременной менопаузы. Ввиду низкого абсолютного риска у более молодых женщин соотношение польза-риск у них благоприятнее, чем у более пожилых.

#### *Медицинское обследование/наблюдение*

Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез. Исходя из анамнеза, противопоказаний и предупреждений по применению препарата, необходимо провести клиническое обследование, включая обследование органов малого таза и молочных желез.

Во время лечения рекомендуется проводить общее медицинское и гинекологическое обследование, включая исследование молочных желез. Частота и характер обследований индивидуальны, но не реже одного раза в год. Женщины должны быть информированы о необходимости сообщения врачу об изменениях молочных желез. Исследования, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, необходимо проводить в соответствии с общепринятыми стандартами обследования и в зависимости от каждого конкретного случая.

#### *Причины для немедленной отмены терапии*

Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при

возникновении следующих состояний/заболеваний:

- желтуха и/или ухудшение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- возникновение или возобновление головной боли по типу мигрени;
- беременность.

#### *Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия*

Для предупреждения стимуляции эндометрия суточная доза препарата Орниона® не должна превышать одно введение (0,5 мг эстриола), и эта доза не должна применяться ежедневно более четырех недель подряд. Вагинальные кровотечения во всех случаях требуют обследования. Пациентка должна быть проинформирована о необходимости связаться с лечащим врачом в случае начала вагинального кровотечения.

#### *Рак молочной железы*

ЗГТ может увеличивать маммографическую плотность. Это может усложнять рентгенологическую диагностику рака молочной железы. Клинические исследования показали, что вероятность увеличения маммографической плотности ниже у женщин, получающих лечение эстриолом, чем у женщин, получающих лечение другими эстрогенами.

Обобщенные данные свидетельствуют об увеличенном риске развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами и, возможно, монотерапию эстрогенами.

У женщин, получающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами более 5 лет, отмечено увеличение риска рака молочной железы в 2 раза.

При монотерапии эстрогенами увеличение риска развития рака молочной железы существенно ниже, чем при их сочетании с прогестагенами. Уровень риска зависит от длительности ЗГТ.

#### *Рак яичников*

Рак яичников развивается значительно реже, чем рак молочной железы. Длительная монотерапия эстрогенами (по крайней мере, 5-10 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что комбинированная ЗГТ может повышать риск рака яичников сходным образом либо незначительно. Неизвестно, отличается ли риск при длительном приеме низкодозированных эстрогенов (таких, как препарат Орниона®) от такового при монотерапии другими эстрогенами.

#### *ВТЭ*

ЗГТ связана с увеличением риска развития ВТЭ, то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии, в 1,3-3 раза. Вероятность развития ВТЭ в течение первого года применения ЗГТ выше, чем в более поздние сроки. В отношении препарата Орниона® подобный риск не известен.

У пациенток с врожденной или приобретенной предрасположенностью к развитию артериальных или венозных тромбозов риск ВТЭ высокий, а ЗГТ может дополнительно его увеличивать. В связи с этим, таким пациенткам противопоказана ЗГТ (см. раздел «Противопоказания»).

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), беременность/послеродовой 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. Если длительная иммобилизация связана с плановой операцией, необходимо временно отменить ЗГТ за 4-6 недель до операции. Лечение следует возобновить после того, как пациентка начнет ходить.

В отношении пациенток, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется

тщательное рассмотрение соотношения польза-риск ЗГТ.

Если препарат Орниона® назначен в качестве пред- и послеоперационного лечения, следует рассмотреть вопрос о профилактике тромбозов.

При отсутствии ВТЭ у пациентки в анамнезе, но при наличии тромбоза в молодом возрасте у ее ближайших родственников, пациентке можно предложить провести скрининговое обследование, предварительно обсудив все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд нарушений гемостаза). При выявлении дефекта гемостаза, не соответствующего заболеванию у родственников, либо при обнаружении «тяжелого» дефекта (например, дефицита антитромбина III, протеина S или протеина C, либо сочетания этих дефектов) ЗГТ противопоказана.

Если после начала лечения препаратом Орниона® развивается ВТЭ, то лечение необходимо прекратить. Пациентка должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу, если она почувствует возможные признаки ВТЭ (например, болезненный отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка).

#### *ИБС*

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено результатов, которые свидетельствовали бы о том, что комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами и монотерапия эстрогенами могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

По данным рандомизированных контролируемых исследований, у пациенток с удаленной маткой риск ИБС при монотерапии эстрогенами не увеличивался.

Риск ИБС несколько увеличивается при комбинированной ЗГТ эстрогенами и прогестагенами у пациенток старше 60 лет.

#### *Ишемический инсульт*

Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами и монотерапия эстрогенами сопряжены с увеличением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск не изменяется в зависимости от возраста и времени после наступления менопаузы. Однако исходный риск инсульта в большей степени зависит от возраста, и общий риск инсульта на фоне ЗГТ с возрастом увеличивается.

Риск геморрагического инсульта при ЗГТ не увеличивается.

#### *Другие состояния*

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, в связи с чем пациентки с нарушением функции почек и сердечно-сосудистой недостаточностью должны находиться под тщательным контролем врача.

При исходной гипертриглицеридемии концентрация триглицеридов в плазме крови на фоне ЗГТ может увеличиваться, вследствие чего возможно развитие панкреатита.

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

ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Получено свидетельство о повышенном риске развития деменции у пациенток, начавших применять комбинированную терапию или монотерапию в непрерывном режиме после 65 лет.

При наличии вагинальных инфекций рекомендовано сопутствующее специфическое лечение.

В состав препарата Орниона® входят цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые могут вызвать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Эстриол не оказывает влияния на координацию движений, концентрацию внимания и на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

#### **Форма выпуска**

Крем вагинальный 0,1 %.

15 г или 30 г в тубе алюминиевой. Каждая туба вместе с аппликатором и инструкцией по

применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

**Производитель/организация, принимающая претензии**

Производитель:

ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства: 199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д. 27, лит. А.

или

ЗАО «Алтайвитамины», Россия для ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес и адрес производства: 659325, Алтайский край, г. Бийск, ул. Заводская, д. 69.

Организация, принимающая претензии:

ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: