

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОВЕРА®

Регистрационный номер: П N011853/01

Торговое наименование: Провера®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
медроксипрогестерон.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: медроксипрогестерона ацетат 500,0 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН 101) 222,0 мг, крахмал кукурузный 90,0 мг, желатин гидролизированный (Бико С) 47,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 46,3 мг, макрогол-400 (полиэтиленгликоль-400) 10,0 мг, натрия докунат (85%) с натрия бензоатом (15%) 4,63 мг, магния стеарат 4,63 мг.

Описание

Белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой "UPJOHN 717" на одной стороне (без насечки).

Фармакотерапевтическая группа: прогестаген.

Код АТХ: L02AB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Медроксипрогестерона ацетат (МПА), синтетическое производное прогестерона, относится к гестагенам (прогестинам), не обладающим эстрогенной активностью, и оказывает следующее фармакологическое действие на эндокринную систему:

- ингибирует секрецию гипофизарных гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ));
- снижает концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гидрокортизона в плазме крови;

- подавляет функцию клеток Лейдига у мужчин и уменьшает концентрацию тестостерона в плазме крови;
- снижает концентрации эстрогенов в плазме крови (за счет ингибирования секреции ФСГ, а также ферментативной индукции печеночной редуктазы, что приводит к увеличению клиренса тестостерона и последующему уменьшению превращения андрогенов в эстрогены).

Противоопухолевое действие препарата в терапевтических дозах при лечении гормонально-зависимых злокачественных новообразований может быть связано с его влиянием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, рецепторы прогестин и эстрогенов и метаболизм стероидов на клеточном уровне.

МПА, как и прогестерон, оказывает пирогенное действие. При очень высоких дозах, используемых для терапии некоторых видов рака (500 мг в сутки и выше), возможно развитие синдрома Иценко-Кушинга.

Фармакокинетика

После приема внутрь МПА быстро *всасывается* из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается примерно через 2-4 часа. Период полувыведения МПА составляет от 12 до 17 часов.

При одновременном *приеме пищи* биодоступность препарата увеличивается, при этом период полувыведения не изменяется.

Более 90% МПА находится в крови в *связанном с белками* состоянии (преимущественно с альбумином). МПА не связывается со специфическим глобулином, связывающим половые гормоны. Несвязанный МПА также обладает фармакологической активностью.

МПА в значительной степени *метаболизируется* с участием цитохрома Р450 3А4 в микросомах печени путем гидроксилирования с последующей конъюгацией. В настоящее время известно не менее 16 метаболитов МПА. Большая часть метаболитов *выводится* с мочой в виде глюкуронидов и лишь небольшая часть – в виде сульфатов.

МПА проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко.

Показания к применению

Дополнительное и паллиативное лечение: рак почки (рецидивирующий и метастатический), рак молочной железы (гормонозависимый, рецидивирующий, в постменопаузном периоде), рак эндометрия (в том числе метастазирующий), рак предстательной железы, раковая кахексия при запущенных опухолях различной локализации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к МПА или любому другому компоненту препарата.
- Вагинальное кровотечение.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тромбофлебит.
- Тромбоэмболические нарушения.
- Кровоизлияния в мозг.
- Начальные стадии рака молочной железы.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, гиперкальциемия, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма, сердечная или почечная недостаточность, сахарный диабет, депрессивные состояния.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, на состояние которых может неблагоприятно повлиять задержка жидкости в организме.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

МПА противопоказан при беременности.

Имеются сообщения о том, что при определенных условиях отмечается связь между внутриутробной экспозицией прогестагенов во время первого триместра беременности и нарушениями развития гениталий у плода.

Новорожденные, в случае незапланированной беременности, наступившей в течение 1-2 месяцев после инъекции МПА, имеют больший риск развития гипотрофии, что, в свою очередь, повышает риск интранатальной и неонатальной смертности. Риск развития подобных осложнений относительно низок, так как беременности на фоне применения МПА развиваются редко.

В случае если на фоне применения МПА развилась беременность, пациентку следует предупредить о возможном риске для плода.

МПА выводится с грудным молоком. Отсутствуют данные о том, что это может нанести какой-либо вред новорожденному, находящемуся на грудном вскармливании. Однако применение МПА в первые шесть недель послеродового периода не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует принимать, не разжевывая, запивая водой.

- Рак молочной железы: по 400-1500 мг/сутки.
- Рак эндометрия и рак почки: по 100-600 мг/сутки.
- Метастатический рак простаты: 100-500 мг/сутки.
- Синдром анорексии и кахексии: 1000 мг/сутки.

Лечение продолжают до тех пор, пока имеется положительный ответ на терапию.

Побочное действие

Все нежелательные реакции перечислены с распределением по классам и частоте: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($<1/1000$), частота неизвестна – невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных.

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Нарушения со стороны системы кроветворения</i>	
Частота неизвестна	Увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов в плазме крови.
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Изменение массы тела.
Нечасто	Декомпенсация сахарного диабета, синдром Иценко-Кушинга (ожирение, лунообразное лицо, остеопороз, нарушение менструального цикла, стрии различной окраски, гирсутизм, отеки на нижних конечностях, снижение половой функции, гиперпигментация кожных покровов в местах трения, гипокалиемия).
Редко	Снижение толерантности к глюкозе.
Частота неизвестна	Глюкозурия, галакторея.
<i>Нарушения со стороны мочеполовой системы</i>	
Часто	Эректильная дисфункция.
Нечасто	Дисфункциональные маточные кровотечения (нерегулярные, обильные, скудные, мажущие), мастодиния, болезненность молочных или грудных желез, изменение либидо.
Частота неизвестна	Аменорея, продолжительная ановуляция, эрозии шейки матки, изменение выделений из влагалища, боли внизу живота, вагинит, повышенная чувствительность сосков молочных или грудных

	желез.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Бессонница, головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тремор рук.
Нечасто	Эйфория, депрессия, судороги икроножных мышц по ночам.
Редко	Повышенная нервная возбудимость, сонливость.
Частота неизвестна	Спутанность сознания, снижение способности к концентрации внимания, реакции, подобные адренергическим, тонические или клонические судороги.
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Нечасто	Хроническая сердечная недостаточность, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии.
Редко	Инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболические нарушения, повышение артериального давления.
Частота неизвестна	Приступы сердцебиения, тахикардия, ощущение «приливов».
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Частота неизвестна	Диабетическая катаракта, зрительные нарушения, тромбоз сосудов сетчатки.
<i>Нарушения со стороны системы пищеварения</i>	
Часто	Запор, тошнота, рвота, повышение аппетита.
Нечасто	Диарея, сухость слизистой оболочки полости рта.
Редко	Желтуха.
Частота неизвестна	Нарушение функции печени, боли и дискомфорт в животе, метеоризм.
<i>Нарушения со стороны кожи и кожных придатков</i>	
Часто	Повышенная потливость.
Нечасто	Акне, гирсутизм.
Редко	Алоpecia, сыпь.
Частота неизвестна	Приобретенная липодистрофия*, крапивница, зуд.
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Спазм мышц
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Ангioneвротический отек.

Редко	Реакции гиперчувствительности.
Частота неизвестна	Анафилаксия и анафилактоидные реакции.
<i>Прочие</i>	
Часто	Реакции в месте инъекции* (изменение окраски кожи в месте инъекции, стерильный абсцесс), отеки/задержка жидкости в организме.
Нечасто	Боль в месте инъекции*, гиперкальциемия.
Редко	Недомогание, гипертермия.
Частота неизвестна	Боли в спине и суставах, атрофия в месте инъекции, образование углубления в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции.

*Нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения препарата. При применении препарата после его регистрации были зарегистрированы редкие случаи развития остеопороза, включая остеопоротические переломы костей.

Передозировка

Применение очень высоких доз препарата может вызвать ряд симптомов, в том числе увеличение массы тела (с некоторой задержкой жидкости), повышенную утомляемость, а также в некоторых случаях эффекты, присущие кортикостероидам.

В случаях передозировки следует прекратить применение препарата. Специфического лечения не требуется. Пероральные дозы до 3 г в сутки отличались хорошей переносимостью.

Лечение передозировки включает симптоматические и поддерживающие мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении аминоглутетимид может значительно снизить биодоступность препарата Провера® и тем самым снизить его эффективность.

МПА *in vitro* метаболизируются преимущественно путем гидроксилирования посредством изоферментов CYP3A4. Специальных исследований влияния ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику МПА не проводилось. В связи с высокой вероятностью такого взаимодействия теоретически можно предположить о влиянии на эффективность МПА. Однако, клинические эффекты одновременного применения ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 и МПА неизвестны.

Особые указания

Препарат применяется строго по назначению и под наблюдением врача.

- При возникновении дисфункциональных маточных кровотечений, следует обследовать пациентку с целью выяснения этиологии.
- При лечении пациентов, на состояние которых может неблагоприятно повлиять задержка жидкости в организме, необходимо проявлять осторожность.
- В период терапии препаратом Провера[®] необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, которые ранее лечились от депрессии.
- При лечении пациентов с сахарным диабетом, следует учитывать способность МПА снижать толерантность к глюкозе.
- При необходимости цитологического или гистологического исследования эндометрия или шейки матки следует предупредить патоморфолога о проводимой терапии препаратом Провера[®].
- При проведении лабораторных исследований следует учитывать, что применение МПА может изменять концентрации следующих эндокринных биомаркеров:
 - а) стероидов в плазме крови и в моче (кортизола, эстрогенов, прогестерона, тестостерона);
 - б) гонадотропинов в плазме крови и в моче (ЛГ и ФСГ);
 - в) специфического глобулина, связывающего половые гормоны.
- У некоторых пациентов, принимающих МПА, выявлено подавление функции коры надпочечников (снижение концентрации АКТГ и гидрокортизона в плазме крови).
- При проведении метапиронового теста необходимо учитывать, что высокие дозы МПА, применяемые в онкологии, могут вызвать частичную надпочечниковую недостаточность (снижение ответа гипофизарно-надпочечниковой системы), поэтому перед введением метапирона необходимо проверить способность коры надпочечников отвечать на АКТГ.
- Следует прервать применение препарата и провести обследование при внезапной частичной или полной потере зрения, либо при развитии экзофтальма, двоении в глазах, приступах мигрени. При выявлении повреждения сосудов сетчатки или отека диска зрительного нерва лечение препаратом Провера[®] следует прекратить.
- Несмотря на то, что причинной зависимости между применением МПА и развитием тромбоэмболических осложнений не выявлено, у пациентов с данными осложнениями в анамнезе или при возникновении их на фоне лечения не рекомендуется применение препарата Провера[®].

- Влияние применения препарата в высоких дозах на плотность костной ткани (ПКТ) не изучалось. Снижение концентрации эстрогенов в плазме крови, вызванное применением препарата, приводит к снижению ПКТ у женщин перед наступлением менопаузы и может увеличить риск развития остеопороза в последующие годы жизни. Всем пациентам, применяющим препарат Провера[®], рекомендуется принимать препараты кальция и витамина D (при отсутствии противопоказаний), а при длительном применении – периодически измерять ПКТ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалась, однако необходимо учитывать, что Провера[®] может вызывать головокружение и нарушения зрения, в связи с чем, на фоне приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных действий.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

Срок годности

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

«Пфайзер Италия С.р.л.», Италия

Адрес: Локалита Марино дель Тронто, 63100 Асколи Пичено, Италия

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Пфайзер Инновации», РФ

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

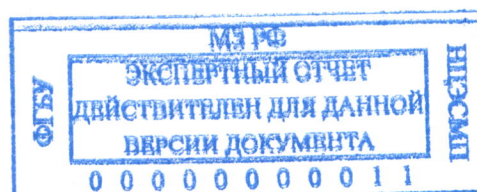
Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации



С.А. Осипова



123650