Р/

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению препарата

ПРОГИНОВА® (PROGYNOVA®)

Регистрационный номер .....

Торговое название

ПРОГИНОВА ®

Международное непатентованное название

Эстрадиол

Лекарственная форма

Драже

Состав

Одно драже содержит:

- Активные вещества
  эстрадиола валерат 2,0 мг .
- Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25 000, тальк, магния стеарат, сахароза кристаллическая, повидон 700 000, макрогол 6000, кальция карбонат осажденный, глицерол 85%, титана диоксид, индигокармин, воск montaglycol

Описание

21 драже голубого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Средство для гормонозаместительной терапии (эстроген)

Код АТХ G03CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Прогинова содержит эстроген - эстрадиола валерат, который в организме человека превращается в естественный 17β-эстрадиол. На фоне приема Прогиновы не происходит подавления овуляции, и практически не изменяется выработка гормонов в самом организме.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психо-эмоциональных и вегетативных климактерических симптомов (таких как «приливы», повышенное потоотделение, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиения, кардиалгии, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли); инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполовой системы (недержание мочи, сухость и раздражение слизистой влагалища, болезненность при половом сношении).

ЗГТ с адекватной дозой эстрогена, такой, как имеет место в Прогинове снижает резорбцию кости и задерживает или останавливает потерю костной массы в постменопаузе Было показано, что длительное применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сравнимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы. Не доказано, что, применяя ЗГТ, можно добиться восстановления костной массы до предклимактерического уровня.

ЗГТ также оказывает благотворное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, и также может замедлить процесс образования морщин.

ЗГТ ведет к снижению уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также повышению уровня триглицеридов. Добавление гестагена может в определённой степени препятствовать воздействию эстрадиола на метаболизм. В целом метаболические эффекты ЗГТ рассматриваются как положительные и считается, что они принимают участие в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.

Женщинам с не удаленной маткой, при применении Прогиновы рекомендуется дополнительный прием гестагена в течение не менее 10 дней в каждом цикле. Это снижает риск развития гиперплазии эндометрия и сопутствующий риск возникновения аденокарциномы у женщин данной группы.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приёма внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. В ходе абсорбции и первого пассажа через печень стероидный эфир расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. В то же время, эстрадиол в значительной степени подвергается дальнейшей метаболизации, например, в эстрон, эстриол и эстрона сульфат. После перорального приема становится биодоступным лишь около 3% эстрадиола. Принимаемая пища на биодоступность эстрадиола влияния не оказывает.

Распределение

Максимальная концетрация эстрадиола в сыворотке, составляющая приблизительно 30 пг/мл, обычно достигается через 4-9 часов после приема драже. Через 24 часа после приема уровень содержания эстрадиола в сыворотке снижается до концентрации примерно равной 15 пг/мл.

Эстрадиол связывается с альбумином и с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Свободная фракция эстрадиола в сыворотке составляет примерно 1-1,5%, а фракция вещества, связанного ГСПС, находится в пределах 30—40%.

Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет около 1 л/кг.

Метаболизм

После гидролиза эстрадиола валерата, вещество проходит теми же путями биотрансформации, что и эндогенный эстрадиол. Эстрадиол метаболизируется

преимущественно в печени, а также частично и в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Эти процессы сопровождаются образованием эстрона, эстриола, катехолестрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, все из которых обладают существенно меньшей эстрогенной активностью или вообще не имеют эстрогенной активности.

Выведение из организма

Клиренс эстрадиола из сыворотки после единичного внутривенного введения характеризуется высокой степенью вариабельности в диапазоне от 10 до 30 мл/мин/кг. Определенная часть эстрадиола выделяется с желчью и подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Метаболиты эстрадиола выводятся, главным образом, с мочой в виде сульфатов и глюкуронидов.

Равновесная концентрация

Концентрация эстрадиола в сыворотке крови после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения единичной дозы. В среднем концентрация эстрадиола в сыворотке крови находится в пределах от 30 пг/л (минимальный уровень) до 60 пг/л (максимальный уровень). Концентрация эстрона (более слабого эстрогена) примерно в 8 раз, а концентрация эстрона сульфата — примерно в 150 раз выше, чем концентрация эстрадиола. После прекращения приема Прогиновы концентрации эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение 2-3 суток.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах, инволютивных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, а также симптомов дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или стерилизации.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания

Не рекомендуется начинать заместительную гормональную терапию (ЗГТ), при наличии любого из перечисленных ниже условий. Если какое-либо из данных обстоятельств возникнет во время ЗГТ, то следует немедленно прекратить использование препарата.

- Беременность и лактация
- Влагалищное кровотечение неясного происхождения
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественные опухоли
- Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
- Тяжелые заболевания печени
- Острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт)
- Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе
- Выраженная гипертриглицеридемия
- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата Прогинова

Применение с осторожностью

Препарат Прогинова следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Особые указания»).

Беременность и лактация

ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью.

Крупномасштабные эпидемиологические исследования стероидных гормонов, используемых для контрацепции или ЗГТ, не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые принимали такие гормоны до беременности, а также тератогенного воздействия гормонов при их случайном приеме в ранние сроки беременности.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

Способ применения и дозы

Драже принимают целиком запивая небольшим количеством жидкости.

Если у пациентки не удалена матка, и все еще продолжаются менструации, к приему Прогиновы в сочетании с каким-либо гестагеном следует приступать в первые 5 дней менструального цикла. Однако, пациентки с очень редкими менструациями, а также женщины в постменопаузе, могут начинать прием препарата в любое время, при условии, что беременность исключена.

Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. Ежедневно принимают по одному драже. После каждого 21-дневного курса можно сделать перерыв в приеме препарата, обычно на неделю или меньше (циклическая ЗГТ), или продолжать принимать драже ежедневно (непрерывная ЗГТ). В последнем случае драже из новой упаковки начинают принимать как только закончиличь драже в предыдущей упаковке.

Комбинированная схема лечения. Женщинам с не удаленной маткой рекомендуется дополнительно принимать соответствующий гестаген в течение 10-14 дней через каждые 4 недели (циклически комбинированная ЗГТ) или вместе с каждой таблеткой эстрогена (непрерывная комбинированная ЗГТ).

Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать драже в какое-либо конкретное время, то следует придерживаться этого времени и дальше. Если женщина забыла принять драже, она может принять его в течение ближайших 12 — 24 часов. Если лечение прервано на более длительное время, возможно возникновение кровотечения.

Побочное действие

- Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

изменения частоты и интенсивности маточных кровотечений, прорывные кровотечения, межменструальные кровянистые выделения (нарушения в регулярности кровотечений, обычно уменьшаются в ходе терапии), дисменорея, изменения вагинальных выделений, состояние, подобное предменструальному синдрому, болезненность, напряжение или увеличение молочных желез.

- Со стороны желудочно-кишечного тракта:

диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, боль в животе, рецидив холестатической желтухи

- Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

сыпь, различные кожные нарушения (включая зуд, экзему, крапивницу, угревую сыпь, гирсутизм, выпадение волос, узловатую эритему)

- Со стороны ЦНС:

головная боль, мигрень, головокружение, тревожность или депрессивные симптомы, утомляемость

- Прочие

учащенное сердцебиение, отеки, повышение артериального давления, венозный тромбоз и тромбоэмболия, мышечные судороги, изменения массы тела, изменения либидо, нарушения зрения, непереносимость контактных линз, аллергические реакции

Передозировка

Не выявлено риска серьезных риска острых побочных эффектов при случайном приёме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение. Специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При начале ЗГТ необходимо прекратить применение гормональных контрацептивов. При необходимости пациентке следует рекомендовать негормональные контрацептивы.

Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например, некоторыми противосудорожными и антимикробными препаратами) может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность. Подобное свойство индуцировать ферменты печени было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше, чем через 2-3 недели, но затем она может сохраняться еще, по крайней мере, в течение 4 недель после прекращения приема препарата.

В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых видов антибиотиков (например, пенициллиновой и тетрациклиновой групп) наблюдалось снижение уровня эстрадиола.

Вещества, в значительной степени подвергающиеся конъюгации (например, парацетамол), могут увеличивать биодоступность эстрадиола вследствие конкурентного ингибирования системы конъюгации в процессе всасывания.

Вследствие влияния ЗГТ на толерантность к глюкозе в отдельных случаях может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине

- Взаимодействие с алкоголем

Чрезмерное потребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола.

Особые указания

Прогинова не применяется с целью контрацепции.

При необходимости контрацепции, следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность, следует приостановить прием драже до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. раздел «Беременность и лактация»).

При наличии или ухудшении какого-либо указанных ниже из состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить ЗГТ следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.

- Венозная тромбоэмболия

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследованиях выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на

фоне згт, т.е. Тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому, при назначении згт женщинам с факторами риска втэ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы риска развития втэ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие втэ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск втэ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии втэ остается спорным.

Риск втэ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, «больших» плановых и травматологических операциях или массивной травме. В зависимости от причины или продолжительности иммобилизации следует решить вопрос о целесообразности временного прекращения згт

Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.

- Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении комбинированных конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерон ацетата не было получено доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. В широкомасштабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска коронарной болезни в первый год применения.Также был обнаружен возросший риск возникновения инсульта. До настоящего времени с другими препаратами для ЗГТ не проводилось долгосрочных рандомизированных контролируемых испытаний с целью выявления положительного эффекта в отношении показателей заболеваемости и смертности, касающихся сердечно-сосудистой системы. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов.

- Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов снижает риск гиперплазии и рака эндометрия.

- Рак молочной железы

По данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, биологическим действием ЗГТ или сочетанием обоих факторов. Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности лечения и возможно еще больше возрастает при сочетании эстрогенов с прогестагенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин с каждым годом задержки наступления естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотребелнии алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение первых нескольких лет после прекращения ЗГТ.

По данным большинства исследований рак молочной железы, выявленный у женщин, принимающих ЗГТ, обычно носит более локализованный характер, чем у женщин, ее не принимавших.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы

- Опухоль печени

На фоне применения половых стероидов, к которым относятся и средства для ЗГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

- Желчнокаменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчнокаменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.

- Другие состояния

Следует немедленно прекратить лечение, при появлении впервые мигреноподобных или частых и необычайно сильных головных болях, а также при появлении других симптомов – возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.

Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако, в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии может быть рассмотрена отмена ЗГТ.

При нетяжелых нарушениях функции печени, в том числе различных формах гипербилирубинемии, таких как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени ЗГТ следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми стероидными гормонами, необходимо немедленно прекратить ЗГТ.

Необходимо особое наблюдение за женщинами с умеренно-повышенным уровнем триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание уровня триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ, обычно не возникает. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток под действием ЗГТ могут развиться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия.

Если лечение нерегулярных менструальных циклов не даст результатов, следует провести обследование для исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание.

В некоторых случаях может наблюдаться хлазма, особенно у женщин с хлазмой беременных в анамнезе. Во время проведения ЗГТ женщины со склонностью к

возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ. Хотя их взаимосвязь с ЗГТ не доказана, женщины с этими состояниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественная опухоль молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; порфирия; отосклероз; системная красная волчанка; малая хорея.

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением ЗГТ женщине рекомендуется пройти тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование (включая исследование молочных желез и цитологическое исследование цервикальной слизи), исключить беременность. Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови. Периодически следует проводить контрольные обследования.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Прием половых стероидов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на содержание в плазме транспортных белков, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидные/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Не влияет.

Форма выпуска

Цикловые упаковки, содержащие 21 драже голубого цвета. По 21 драже в блистер По 1 блистеру в пачку картонную

Условия хранения

Хранить в обычных условиях. Хранить в местах, недоступных для детей!

Срок годности

5 лет. Нельзя применять по истечению срока годности!

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту. Список Б.

Производитель

Шеринг СА, Франция
дочернее предприятие Шеринг АГ, Германия

Schering SA
Rue de Toufflers
F-59452 Lyz Les Lannoy Cedex, France
www.schering.ru

Директор ИДКЭЛС проф. В.В.Чельцов

Представитель фирмы В.В.Спесивцев