П N013529/01 от 14.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОГИНОВА®

Регистрационный номер: П N013529/01

Торговое наименование: Прогинова®

Международное непатентованное наименование: эстрадиола валерат

Лекарственная форма: драже

Состав

1 драже содержит:

действующее вещество: эстрадиола валерат микронизированный – 2,000 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 46,250 мг, крахмал кукурузный – 26,200 мг, повидон К25 – 3,000 мг, тальк – 2,400 мг, магния стеарат – 0,150 мг; *сахарная оболочка*: сахароза – 33,980 мг, повидон К90 – 0,296 мг, макрогол 6000 – 3,767 мг, кальция карбонат – 14,711 мг, тальк – 7,171 мг, воск горный гликолевый – 0,075 мг.

Описание

Круглые драже с гладкой однородной поверхностью белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы, природные и полусинтетические эстрогены.

Код АТХ: G03CA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующим веществом препарата Прогинова® является эстрадиола валерат – эфир валериановой кислоты эндогенного женского эстрогена эстрадиола.

Эстрадиола валерат (синтетический валерат 17ß-эстрадиола) расщепляется в организме до 17ß-эстрадиола, химически и биологически идентичного эндогенному эстрадиолу человека. Он восполняет дефицит эстрогенов после наступления менопаузы и облегчает связанные с ним симптомы менопаузы.

Эстрогены предотвращают потерю костной ткани после наступления менопаузы или удаления яичников.

Препарат Прогинова® не подавляет овуляцию и практически не влияет на выработку гормонов в самом организме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

Данные, полученные из клинических исследований

Облегчение симптомов, вызванных дефицитом эстрогенов и влияние на кровотечения

На фоне снижения и прекращения секреции эстрадиола яичниками во время менопаузы возможны нестабильность терморегуляции, сопровождающаяся «приливами»; нарушение сна; повышенное потоотделение; атрофия слизистой оболочки мочевыводящих и половых путей (симптомы: диспареуния, недержание мочи, сухость и раздражение слизистой оболочки влагалища); снижение либидо; нервозность, раздражительность; боли в области сердца; тахикардия; повышенная утомляемость; снижение памяти и концентрации внимания. Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) облегчает многие из этих симптомов дефицита эстрадиола у женщин в менопаузе за первые недели лечения.

С целью снижения риска развития гиперплазии и рака эндометрия на фоне применения эстрадиола валерата для женщин с интактной (сохраненной) маткой рекомендуется дополнительный прием гестагена в течение не менее 12 дней в каждом цикле ГЗТ.

Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогенов в период менопаузы связан с повышенным обменом костной ткани и снижением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) зависит от дозы. ГЗТ в отношении снижения потери МПКТ эффективна только в период терапии, после прекращения ГЗТ потеря костной массы происходит с той же скоростью, что и у женщин, не получающих ГЗТ. Результаты исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI, США) и мета-анализов показывают, что длительная ГЗТ препаратами, содержащими только эстрогены или комбинацию эстрогенов с гестагенами у преимущественно здоровых женщин, позволяет снизить риск переломов бедра, позвоночника или других остеопоротических переломов. Имеются ограниченные клинические данные, свидетельствующие, что ГЗТ может также предотвращать переломы у женщин со сниженной МПКТ и/или установленным остеопорозом.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью всасывается. В процессе абсорбции эстрадиола валерат расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. Максимальные концентрации эстрадиола в плазме крови достигаются через 0,5-3 ч. Через 6-8 ч, как правило, наблюдается второй пик концентрации, в связи с возможной кишечно-печеночной рециркуляцией эстрадиола. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола валерата. Абсолютная биодоступность эстрадиола составляет 3-5% от пероральной дозы эстрадиола валерата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

Распределение

В плазме крови эстрадиол находится, в основном, в связанном с белками состоянии: около 37% – с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и 61% – с альбумином.

Биотрансформация

Эстеразы в плазме и печени быстро расщепляют эстрадиола валерат на эстрадиол и валериановую кислоту. Дальнейшее расщепление валериановой кислоты путем бета-окисления приводит к образованию CO_2 и воды в качестве конечных продуктов. Сам эстрадиол подвергается нескольким стадиям гидроксилирования. Его метаболиты, а также неизмененное вещество конъюгируются. Промежуточные продукты метаболизма представляют собой эстрон и эстриол, которые обладают собственной эстрогенной активностью, не столь выраженной, как у эстрадиола. Концентрация конъюгированного эстрона в плазме в 25-30 раз выше, чем концентрация неконъюгированного эстрона. В исследовании с использованием радиоактивного меченого эстрадиола валерата около 20% радиоактивных веществ в плазме можно было охарактеризовать как неконъюгированные стероиды, 17% как глюкуронизированные стероиды и 33% как стероидные сульфаты. Около 30% всех веществ не могли быть извлечены из водной фазы и, следовательно, вероятно, представляют собой метаболиты с высокой полярностью.

Элиминация

Эстрадиол и его метаболиты выводятся почками (в основном в виде сульфатов, глюкуронидов) и через кишечник в соотношении 9:1. Период полувыведения эстрадиола после перорального приема составляет приблизительно 24 часа.

Показания к применению

- Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) при симптомах дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде (не ранее чем через 6 месяцев после последней менструации в случае естественной менопаузы или сразу же после менопаузы в результате хирургического вмешательства, например двухсторонней овариоэктомии).
- Профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза.

Противопоказания

ГЗТ противопоказана при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний или факторов риска. В случае развития любого из перечисленных далее заболеваний на фоне ГЗТ, прием препарата Прогинова® следует немедленно прекратить и проконсультироваться с врачом:

- беременность и период грудного вскармливания;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- диагностированный, в анамнезе или предполагаемый рак молочной железы (РМЖ);
- диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия);
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ) в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения или продромальные состояния (в том числе, транзиторная ишемическая атака, стенокардия);
- наличие факторов высокого риска развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (см. раздел «Особые указания»);
- диагностированная врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (например, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- острые заболевания печени или заболевания печени тяжелой степени в анамнезе (если показатели функциональной пробы печени не нормализовались);
- выраженная гипертриглицеридемия;
- гиперчувствительность к эстрадиола валерату и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- непереносимость лактозы, фруктозы; дефицит лактазы; недостаточность сахаразы-изомальтазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- порфирия;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

Препарат Прогинова® следует применять под тщательным наблюдением врача при наличии (в том числе в анамнезе) любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска. Это применимо даже в том случае, если одно из нижеперечисленных заболеваний/состояний возникло или обострилось в ходе текущей ГЗТ:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей, в том числе, наличие в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

семейном анамнезе РМЖ у родственников 1-й линии (мать, сестры);

- артериальная гипертензия;
- доброкачественные опухоли печени (например, гепатоцеллюлярная аденома);
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее;
- гипертриглицеридемия в анамнезе;
- холелитиаз;
- холестатическая желтуха или холестатический зуд в анамнезе во время предшествующей беременности;
- врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора);
- наследственный ангионевротический отек;
- хроническая сердечная или почечная недостаточность;
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Прогинова® противопоказано в период беременности.

Если беременность наступила во время лечения препаратом, прием препарата Прогинова® следует немедленно прекратить.

На сегодняшний день результаты большинства эпидемиологических исследований в отношении случайного воздействия на плод эстрогенов указывают на отсутствие тератогенных или фетотоксичных эффектов.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Прогинова® в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат Прогинова® содержит только эстроген.

Препарат следует принимать внутрь, по 1 драже 1 раз в сутки, ежедневно, примерно в одно и то же время, в течение 21 дня. Драже принимают целиком, запивая 1 стаканом воды или молока, независимо от приема пищи. После окончания приема драже из упаковки препарата Прогинова®, следует начинать прием препарата из новой упаковки без перерыва. Перед началом терапии препаратом следует исключить беременность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

У женщин, не получающих ГЗТ, или при переводе женщины с непрерывного режима применения комбинированного препарата для ГЗТ, терапию препаратом Прогинова® можно начинать в любой день.

При переходе с циклического режима применения препаратов для ГЗТ, прием препарата Прогинова® следует начинать после завершения курса предыдущей терапии без перерыва.

Для женщин без гистерэктомии в анамнезе (с сохраненной маткой) с целью профилактики гиперплазии и рака эндометрия дополнительно должен быть назначен прием гестагена в течение не менее 12-14 дней каждого месяца. Следует применять только гестагены, разрешенные для комбинированной терапии с эстрогенами.

У женщин с гистерэктомией (удаленной маткой), при отсутствии в анамнезе диагностированного эндометриоза, дополнительного применения гестагена не требуется.

Пропуск приема препарата

Если женщина забыла принять препарат Прогинова® в обычное время, и с момента планируемого приема прошло не более 12 ч, следует принять пропущенную дозу препарата сразу же, как только женщина вспомнит об этом. Следующее драже принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило более 12 ч (интервал с момента приема последнего драже более 36 ч), пропущенную дозу принимать не нужно. Прием препарата Прогинова® должен быть продолжен на следующий день в обычное время.

Пропуск приема препарата повышает вероятность «прорывного» кровотечения или кровянистых выделений.

Нельзя принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы препарата.

Применение препарата в особых клинических группах

Дети и подростки до 18 лет

Препарат Прогинова® не показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Пациентки пожилого возраста

Отсутствуют клинические данные в отношении необходимости коррекции дозы у пожилых женщин. Опыт применения ГЗТ у женщин в возрасте старше 65 лет ограничен.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Специальных клинических исследований у женщин с печеночной недостаточностью не проводилось. Применение препарата у женщин с заболеваниями печени тяжелой степени противопоказано.

Пациентки с почечной недостаточностью

Специальных клинических исследований у женщин с почечной недостаточностью не проводилось. Имеющиеся клинические данные не указывают на необходимость коррекции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

дозы у таких пациенток.

Побочное действие

Возможные нежелательные реакции при применении препарата Прогинова® и других пероральных препаратов для ГЗТ, указанные ниже, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии с классификацией MedDRA: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы (MedDRA)	**Часто (≥1/100 и <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000 и <1/100)**	**Редко (≥1/10000 и <1/1000)**	**Частота неизвестна** (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	-	Рак молочной железы*, рак эндометрия*	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	Реакции гиперчувствительности	Обострение наследственного ангионевротического отека	-
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нарушение толерантности к глюкозе	Повышенный аппетит	Обострение порфирии
Психические расстройства	-	Снижение настроения	Чувство тревоги, снижение либидо, увеличение либидо	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, инсульт*	Мигрень	Хорея
Нарушения со стороны органа зрения	-	Расстройство зрения	Непереносимость контактных линз (неприятные	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

			ощущения при их ношении).	
Нарушения со стороны сердца	-	Учащенное сердцебиение	-	Инфаркт миокарда* (см. раздел «Особые указания»
Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления	Тромбофлебит, венозная тромбоэмболия*	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	-	-	Носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, боль в животе	Диспепсические расстройства	Рвота, вздутие живота, метеоризм	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Заболевания желчного пузыря, в том числе холестаз	-	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, зуд	Узловатая эритема, экзема, крапивница, алопеция	Гирсутизм, акне, полиморфная эритема	Геморрагическая сыпь, хлоазма (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	-	-	Мышечные судороги, боль в нижних конечностях	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	-	-	Циститоподобный синдром
Нарушения со стороны репродуктивной	Гиперплазия эндометрия, меноррагия	Болезненная чувствительность молочных желез,	Дисменорея, изменение характера	Эрозия шейки матки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

системы и молочных желез	(«прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения) – аномальные кровотечения/ кровянистые выделения, обычно исчезают на фоне непрерывной терапии	боль в области молочных желез, выделения из молочных желез	выделений из влагалища, жалобы, аналогичные таковым при предменструальном синдроме, увеличение молочных желез, увеличение размера миомы матки, кандидозный вагинит	
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Периферические отеки	Повышенная утомляемость	-

**Пожалуйста, см. дополнительную информацию ниже.*

Риск рака молочной железы

Имеются сведения о двукратном увеличении риска РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и гестагеном в течение более 5 лет.

Повышенный риск у женщин, получающих монотерапию эстрогеном, существенно ниже, чем у женщин, принимающих комбинацию эстрогена и гестагена.

Уровень риска зависит от длительности применения (см. раздел «Особые указания»).

Результаты самого большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (WHI) и самого большого эпидемиологического исследования (MWS) представлены ниже.

Предполагаемый дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет применения (по данным «Исследования миллиона женщин» – MWS).

Возрастная группа (годы)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, ранее не получавших ГЗТ, за период 5 лет[a]	Относительный риск (ОР)[b]	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ*)
ГЗТ только эстрогеном			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

Комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

[a] – На основе исходных данных о частоте случаев в развитых странах.

[b] – Общий относительный риск. ОР не является постоянным и увеличивается с увеличением длительности применения.

[*] – Доверительный интервал.

Примечание: так как фоновая частота случаев РМЖ в разных странах ЕС различается, количество дополнительных случаев РМЖ также будет меняться соответственно.

Предполагаемый дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет применения (по результатам исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» – WHI, США).

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Монотерапия эстрогеном (КЛЭ)			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[a]
Комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном (КЛЭ + МПА)[b]			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

КЛЭ – конъюгированный лошадиный эстроген.

МПА – медроксипрогестерона ацетат.

[a] – WHI исследование у женщин с удаленной маткой, у которых не выявлено повышения риска развития РМЖ.

[b] – Когда анализ был ограничен женщинами, которые не применяли ГЗТ до начала исследования, не наблюдали повышенного риска в течение первых 5 лет лечения; после 5 лет риск был выше, чем у женщин, не применявших ГЗТ.

Риск рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с сохраненной маткой

Риск рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с сохраненной маткой, не применяющих ГЗТ.

У женщин с сохраненной маткой применение ГЗТ в виде монотерапии эстрогеном не рекомендуется из-за повышенного риска рака эндометрия (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

В зависимости от длительности применения и дозы, при приеме только эстрогена повышенный риск рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях составлял от 5 до 55 дополнительных случаев на одну из 1000 женщин в возрасте 50-65 лет.

Добавление гестагена к терапии только эстрогеном в течение не менее 12 дней на цикл может предотвратить этот риск. Данные «Исследования миллиона женщин» показали, что применение в течение 5 лет комбинированной ГЗТ (в циклическом или непрерывном режиме) не повышает риск рака эндометрия (ОР: 1,0; 95% ДИ: 0,8 – 1,2).

Рак яичников

Применение ГЗТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном и гестагеном связывают с чуть более повышенным риском диагностированного рака яичников (см. раздел «Особые указания»). Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск рака яичников у женщин на ГЗТ в сравнении с женщинами, которые никогда не применяли ГЗТ (ОР: 1,43; 95% ДИ: 1,31 – 1,56). В отношении женщин в возрасте 50-54 лет применение ГЗТ в течение 5 лет приводило к одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. Среди женщин в возрасте 50-54 лет, не принимавших ГЗТ, рак яичников диагностируется примерно у 2 женщин из 2000 за 5-летний период.

Риск венозной тромбоэмболии

ГЗТ связана с 1,3 – 3-х кратным повышением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие такого осложнения наиболее вероятно в течение 1-го года ГЗТ (см. раздел «Особые указания»).

Предполагаемый дополнительный риск развития ВТЭ при применении свыше 5 лет (по результатам исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» – WHI, США).

Возрастная группа (годы)	Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Пероральная монотерапия эстрогеном[a]			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Комбинированная пероральная терапия эстрогеном и гестагеном			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
[a] – Исследование в отношении женщин с удаленной маткой.			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца незначительно выше у женщин в возрасте старше 60 лет на фоне комбинированной терапии эстрогеном и гестагеном (см. раздел «Особые указания»).

Риск ишемического инсульта

ГЗТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном с гестагеном связано с 1,5-кратным повышением относительного риска ишемического инсульта. Риск геморрагического инсульта при ГЗТ не повышается.

Данный относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, но исходный риск сильно зависит от возраста: общий риск инсульта у женщин, применяющих ГЗТ, с возрастом увеличивается (см. раздел «Особые указания»).

Предполагаемый дополнительный риск развития ишемического инсульта [a] при применении свыше 5 лет (по результатам исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» – WHI, США).

Возрастная группа (годы)	Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
[a] – Не делали отличий между ишемическим и геморрагическим инсультом.			

В случае начала ГЗТ у женщин в возрасте старше 65 лет повышается риск развития деменции (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

При острой передозировке могут появиться тошнота, рвота, чувство напряжения в молочных железах, кровотечение из половых путей.

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При необходимости применения других лекарственных препаратов следует ознакомиться с инструкциями по их применению для учета возможных потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на эффективность препарата Прогинова®

Лекарственные средства, повышающие клиренс половых гормонов (снижение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

эффективности за счет индукции ферментов)

Метаболизм эстрогенов (и гестагенов) может увеличиваться при одновременном применении лекарственных средств, индуцирующих микросомальные ферменты печени (в частности, изоферменты системы цитохрома Р450), таких, как противоэпилептические препараты (например, барбитураты, примидон, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), и возможно также фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Повышенный метаболизм эстрогенов (и гестагенов) может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения, максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения совместного применения препарата-индуктора и эстрогена (и гестагена) индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться еще в течение 4 недель.

Вещества с различным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном применении с половыми гормонами многие ингибиторы протеазы ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или гестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо, в связи с чем необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственных препаратов для лечения ВИЧ/гепатита С, с целью выявления потенциальных взаимодействий.

Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повысить концентрации в плазме крови гестагена или эстрогена, или обоих гормонов.

Влияние препарата Прогинова® на другие лекарственные средства

Эстрогены могут усиливать активность и побочные эффекты имипрамина.

Сопутствующее применение циклоспорина может привести к повышению уровня циклоспорина, креатинина и трансаминаз в крови вследствие замедления выведения циклоспорина печенью.

В результате изменений кишечной флоры после сопутствующего применения активированного угля и/или антибиотиков, таких как ампициллин или тетрациклины,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

которые могут ослаблять действие препарата Прогинова®, наблюдалось снижение уровня эстрадиола в организме. В подобных случаях сообщалось также об увеличении частоты внутрицикловых кровотечений.

Поскольку эстроген оказывает влияние на толерантность к глюкозе (которая понижается) у пациенток с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических препаратов или инсулина.

Другие виды взаимодействия

Влияние на результаты лабораторных исследований

Применение половых гормонов может повлиять на результаты определенных лабораторных исследований, включая биохимические параметры печени, щитовидной железы, показатели функции надпочечников и почек, концентрацию белков (носителей) в плазме крови, например, фракции кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и фракции липидов/липопротеинов, параметры коагуляции и фибринолиза, показатели метаболизма глюкозы. Как правило, изменения находятся в пределах нормы (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

ГЗТ с целью лечения симптомов дефицита эстрогенов в постменопаузе необходимо проводить только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Не менее 1 раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «польза-риск» применения препарата Прогинова®, продолжение терапии считается обоснованным только в случае превышения ожидаемой пользы над возможными рисками.

Имеются ограниченные данные в отношении рисков, связанных с ГЗТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого уровня абсолютного риска у молодых женщин, соотношение «польза-риск» у них может быть более благоприятным, чем для женщин более старшего возраста.

Лечение препаратом Прогинова® не предотвращает беременность и не защищает от ВИЧ или других заболеваний, передающихся половым путем.

Медицинское обследование/наблюдение

Перед началом или возобновлением ГЗТ 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 предупреждена о необходимости информирования лечащего врача в случае изменений в молочных железах. Обследования, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

следует проводить в соответствии с принятыми в настоящее время стандартами обследования и в зависимости от каждого конкретного случая.

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию препаратом следует немедленно прекратить в случае выявления противопоказания или при возникновении следующих состояний:

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

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с сохраненной маткой риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при ГЗТ в виде монотерапии эстрогеном в течение длительного времени. Увеличение риска рака эндометрия при монотерапии эстрогеном составляет от 2 до 12 раз, в сравнении с женщинами, не получающими ГЗТ, в зависимости от продолжительности ГЗТ и дозы эстрогена. Поле прекращения ГЗТ риск может оставаться повышенным в течение не менее 10 лет. Добавление гестагена циклично в течение не менее 12 дней в каждом цикле или применение комбинированной (эстроген + гестаген) ГЗТ в непрерывном режиме может предотвратить чрезмерный риск, связанный с монотерапией эстрогеном.

При пероральном приеме эстрадиола в дозе более 2 мг, конъюгированных лошадиных эстрогенов в дозе >0,625 мг и трансдермальных пластырей с содержанием эстрадиола >50 мкг/сутки, безопасность дополнительного применения гестагена для эндометрия не была подтверждена.

В течение первых месяцев применения препарата Прогинова® возможны кровянистые выделения или «прорывное» кровотечение. При появлении кровянистых выделений/кровотечения из влагалища через несколько месяцев после начала приема препарата или их сохранении после прекращения ГЗТ необходимо проведение соответствующего обследования для исключения злокачественных новообразований эндометрия (включая биопсию эндометрия). Пациентка должна быть проинформирована о необходимости сообщить лечащему врачу в случае появления или продолжающегося кровотечения из половых путей.

Неконтролируемая стимуляция эстрогеном может привести к предраковой или злокачественной трансформации в остаточных очагах эндометриоза. В связи с чем, при наличии диагностированных остаточных очагов эндометриоза у женщин с гистерэктомией по поводу эндометриоза требуется добавление гестагена при ГЗТ в виде монотерапии эстрогеном.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

Рак молочной железы

При проведении ГЗТ увеличивается риск РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и гестагеном, а также, возможно, получающих ГЗТ только эстрогеном. Риск развития РМЖ зависит от длительности ГЗТ.

Комбинированная ГЗТ эстрогеном и гестагеном

Результаты эпидемиологических исследований и исследование WHI показали повышенный риск РМЖ на фоне комбинированной ГЗТ эстрогеном и гестагеном, примерно после 3 лет применения.

ГЗТ только эстрогеном

Исследование WHI не показало повышения риска развития РМЖ у женщин с гистерэктомией, получающих ГЗТ только эстрогеном. Наблюдательные исследования в основном выявили небольшое увеличение частоты РМЖ при монотерапии эстрогеном. Повышение риска было существенно ниже, чем при ГЗТ комбинацией эстрогена с гестагеном.

Повышенный риск РМЖ становится заметным через несколько лет применения, но возвращается к исходному риску с учетом возраста через несколько (не более 5) лет после окончания лечения.

ГЗТ, особенно комбинированными препаратами, может увеличивать плотность ткани молочной железы, что может затруднять рентгенологическое диагностирование РМЖ при маммографии.

Рак яичников

Рак яичников развивается значительно реже, чем РМЖ. Эпидемиологические данные большого мета-анализа показали, что ГЗТ только эстрогеном или комбинацией эстрогена с гестагеном (не менее 5 лет) была сопряжена с небольшим увеличением риска рака яичников. Повышенный риск уменьшался с течением времени после прекращения ГЗТ.

Результаты некоторых исследований, в том числе исследования WHI, свидетельствуют о том, что длительная ГЗТ комбинированными препаратами имеет сходный или незначительно меньший риск.

ВТЭ

ГЗТ 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 ГЗТ, чем в более поздние сроки. У пациенток с подтвержденным тромбофилическим состоянием существует высокий риск ВТЭ, а ГЗТ может дополнительно его увеличивать. В связи с этим, ГЗТ у таких женщин противопоказана.

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются прием эстрогенов, пожилой возраст,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м^2), беременность и 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. В случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно прекратить ГЗТ за 4-6 недель до операции и возобновить только после полного восстановления мобильности женщины.

У женщин без ВТЭ в анамнезе, но с наличием ВТЭ в молодом возрасте у ближайших родственников, следует рассмотреть возможность скрининга на тромбофилию, предварительно обсудив с женщиной все его ограничения (скрининг позволяет выявить только ряд тромбофилических нарушений). Если обнаруживается тромбофилический дефект, отличный от тромбоза у родственников, или если дефект «серьезный» (например, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S или сочетание этих дефектов), ГЗТ противопоказана.

Для женщин, получающих длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» ГЗТ.

В случае развития ВТЭ прием препарата следует немедленно прекратить. Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении возможных признаков тромбоэмболических осложнений (например, отека 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, что ГЗТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Монотерапия эстрогенами

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований у женщин с гистерэктомией в анамнезе риск ИБС при ГЗТ только эстрогеном не увеличивается.

Комбинированная ГЗТ эстрогеном и гестагеном

Относительный риск ИБС несколько увеличивается при ГЗТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген). Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной мере зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных ГЗТ комбинированными препаратами, у здоровых женщин в близком к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

менопаузе возрасте очень мало, но будет увеличиваться с возрастом.

Ишемический инсульт

ГЗТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген) и ГЗТ только эстрогеном сопряжена с увеличением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и временем после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большей степени зависит от возраста, соответственно и общий риск ишемического инсульта на фоне ГЗТ увеличивается с возрастом. Риск геморрагического инсульта при ГЗТ не увеличивается.

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, в связи с чем, пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под тщательным врачебным наблюдением.

Необходимо тщательно контролировать женщин с ранее существовавшей гипертриглицеридемией, потому что в редких случаях ГЗТ эстрогенами вызывала значительное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к развитию панкреатита.

Эстрогены вызывают увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в плазме крови, что приводит к увеличению общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, который определяют по концентрации связанного с белками йода, уровню тироксина (Т4) (с использованием методов разделения на колонке или радиоиммунного анализа) или уровню трийодтиронина (Т3) (радиоиммунный анализ). Степень поглощения Т4 снижается, что указывает на повышенную концентрацию ТСГ. Концентрации в плазме крови свободных Т3 и Т4 не изменяются. Концентрации других связывающих белков в плазме крови, таких как КСГ и ГСПГ, могут повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются.

Также могут увеличиваться концентрации других белков плазмы крови (ангиотензин-ренин-субстрат, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Когнитивная функция на фоне ГЗТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске развития деменции у женщин при начале ГЗТ комбинированными препаратами или монотерапии эстрогеном после 65 лет.

Следует проводить тщательный врачебный мониторинг (с регулярным определением концентрации пролактина) у пациенток с пролактиномой.

В некоторых случаях может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать воздействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10894
(Входящий МЗ №4213011)

солнца или ультрафиолетового излучения при приеме ГЗТ.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком применение экзогенных эстрогенов может вызывать или усугублять симптомы ангионевротического отека.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. Влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами при применении препарата Прогинова® не выявлено.

Форма выпуска

Драже, 2 мг.

По 21 драже в блистере из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Производитель

Все стадии производственного процесса:

Дельфарм Лилль С.А.С., Франция.

Индустриальная зона Рубэ-Восток, рю де Туффле 22, CS 50070, 59452 ЛИС ЛЕ ЛАННУА, Седекс, Франция.

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Зентива Фарма», Россия.

127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещ. VI.

Тел.: +7 (499) 350-13-48.

Менеджер по регистрации
ООО «Зентива Фарма» Сизова Д. А.