МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦИКЛО-ПРОГИНОВА (CYCLO-PROGYNOVA)

Регистрационный номер: П N016035/01

Торговое наименование: Цикло-Прогинова

Международное непатентованное или группировочное наименование:
Норгестрел+Эстрадиол

Лекарственная форма: Драже

Состав

Действующие вещества:

- 1 белое драже содержит 2,0 мг эстрадиола валерата
- 1 светло-коричневое драже содержит 2,0 мг эстрадиола валерата и 0,5 мг норгестрела.

Вспомогательные вещества для белого драже: лактозы моногидрат – 46,25 мг, крахмал кукурузный – 26,2 мг, повидон 25000 – 3 мг, тальк – 2,4 мг, магния стеарат – 0,15 мг, сахароза кристаллическая – 33,54 мг, макрогол 6000 – 3,767 мг, повидон 700000 – 0,296 мг, кальция карбонат – 14,711 мг, тальк - 7,171 мг, воск montaglycol – 0,075 мг.

Вспомогательные вещества для светло-коричневых драже: лактозы моногидрат – 46,75 мг, крахмал кукурузный – 26,2 мг, повидон 25000 – 3 мг, тальк 2,4 мг, магния стеарат – 0,15 мг, сахароза кристаллическая – 33,433 мг, повидон 700000 – 0,323 мг, макрогол 6000 – 3,707 мг, кальция карбонат осажденный – 14,538 мг, тальк - 7,088 мг, глицерол 85% - 0,204 мг, титана диоксид – 0,408 мг, железа оксид желтый – 0,102 мг, железа оксид красный – 0,123 мг, воск montaglycol – 0,075 мг.

Описание

Круглые драже белого цвета (11 драже) и светло-коричневого цвета (10 драже).

Фармакотерапевтическая группа

Противоклимактерическое комбинированное средство (эстроген+прогестаген)

95477

Код АТХ

G03AA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Цикло-Прогинова содержит эстроген — эстрадиола валерат, который в организме человека расщепляется до 17β-эстрадиола, идентичного эндогенному человеческому эстрадиолу. Компонент норгестрел представляет собой синтетический прогестаген.

Благодаря составу и циклической схеме приема препарата Цикло-Прогинова (прием только эстрогена в течение 11 дней, затем — комбинации эстрогена и прогестагена в течение 10 дней, и, наконец, 7-дневный перерыв в терапии), у женщин с неудаленной маткой при регулярном приеме препарата устанавливается менструальный цикл.

На фоне приема препарата Цикло-Прогинова не происходит подавления овуляции и практически не изменяется выработка гормонов в самом организме. Препарат может применяться женщинами репродуктивного возраста для регуляции менструального цикла, а также женщинами в перименопаузе для лечения нерегулярных маточных кровотечений. Во время климактерического периода снижение и, наконец, прекращение секреции эстрадиола яичниками может привести к нестабильности терморегуляции, вызывать «приливы», ассоциированные с нарушениями сна и чрезмерным потоотделением, а также привести к урогенитальной атрофии с такими симптомами, как сухость слизистой влагалища, болезненность при половом акте и недержание мочи. Менее специфичными, но часто упоминаемыми как часть климактерического синдрома являются такие симптомы, как жалобы на стенокардию, ощущение сердцебиения, возбудимость, нервозность, упадок сил и снижение способности сконцентрироваться, забывчивость, снижение либидо, а также боль в мышцах и суставах. У женщин в периоде постменопаузы назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) облегчает многие из перечисленных симптомов дефицита эстрадиола.

Назначение препарата для ЗГТ с необходимой дозой эстрогена, подобного препарату Цикло-Прогинова, в период постменопаузы снижает костную резорбцию и замедляет или останавливает потерю костной массы. Было продемонстрировано, что длительное применение препаратов для ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения

95477

костной массы сопоставимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы (последней менструации). Свидетельства того, что ЗГТ приводит к восстановлению костной массы до предклимактерического уровня, отсутствуют. ЗГТ также оказывает благоприятное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, а также может замедлить процесс образования морщин.

ЗГТ изменяет липидный профиль. Назначение препаратов для 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 прогестагена (как в препарате Цикло-Прогинова) может в некоторой степени препятствовать воздействию на метаболизм.

Добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии по крайней мере в течение 10 дней за цикл (как в препарате Цикло-Прогинова) у женщин с интактной маткой снижает риск развития гиперплазии эндометрия и связанный с ним риск развития аденокарциномы эндометрия. Было продемонстрировано, что добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии не влияет на эффективность эстрогена в отношении его утвержденных показаний к применению.

Наблюдательные исследования и исследование конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) вместе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), проведенное WHI (Women's Health Initiative — Инициатива во имя здоровья женщин), свидетельствуют о снижении заболеваемости раком толстой кишки у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. В исследовании WHI при монотерапии эстрогенами с использованием ККЭ снижения данного риска не наблюдалось. Неизвестно, распространяются ли полученные данные также и на другие препараты для ЗГТ.

Фармакокинетика

Эстрадиола валерат

Абсорбция

После приема внутрь эстрадиола валерат абсорбируется быстро и полностью. В процессе абсорбции и первого пассажа через печень стероидный эфир расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. В то же самое время эстрадиол в значительной степени подвергается дальнейшему экстенсивному метаболизму, например, до эстрона, эстриола и эстрона сульфата. После перорального приема эстрадиола валерата биодоступность эстрадиола составляет лишь около 3%. Прием пищи не влияет на биодоступность

95477

эстрадиола.

Распределение

Максимальная концентрация эстрадиола в плазме, составляющая приблизительно 30 пг/мл, обычно достигается через 4-9 часов после приема драже. Через 24 часа после приема драже концентрация эстрадиола в плазме снижается до концентрации, примерно равной 15 пг/мл. Эстрадиол связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В то же время, связывание с ГСПГ происходит в более низкой степени, чем наблюдаемое для левоноргестрела (ЛНГ). Доля несвязанного эстрадиола в плазме составляет около 1-1,5%, а доля эстрадиола, связанного с ГСПГ, — 30-40%.

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

Метаболизм

После эфирного расщепления экзогенно введенного эстрадиола валерата метаболизм лекарственного вещества проходит теми же путями биотрансформации, что и эндогенный эстрадиол. Эстрадиол главным образом метаболизируется в печени, но также внепеченочно, например, в кишечнике, почках, скелетной мускулатуре и органах-мишенях. Эти процессы включают образование эстрона, эстриола, катехолэстрогенов и их конъюгатов — сульфатов и глюкуронидов, которые обладают значительно меньшими эстрогенными свойствами или даже не имеют их.

Выведение

Общий клиренс эстрадиола из плазмы после однократного внутривенного введения показывает высокую изменчивость в диапазоне 10-30 мл/мин/кг. Некоторая часть метаболитов эстрадиола экскретируется с желчью и подвергается так называемой кишечно-печеночно рециркуляции. В конечном счете, метаболиты эстрадиола главным образом выводятся в виде сульфатов и глюкуронидов почками.

Равновесное состояние

Концентрация эстрадиола в плазме после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения однократной дозы. В среднем концентрация эстрадиола находится в пределах от 30 пг/мл (минимальная концентрация) до 60 пг/мл (максимальная концентрация). Концентрация эстрона как менее эстрогенного метаболита достигает

95477

значения в плазме примерно в 8 раз выше, а концентрация эстрона сульфата — примерно в 150 раз выше, чем концентрация эстрадиола. После прекращения приема препарата Цикло-Прогинова концентрации эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение 2-3 суток. Между фазами терапии только эстрадиола валератом и его комбинацией с норгестрелом четких различий в концентрации эстрогена не наблюдается.

Норгестрел

Абсорбция

После перорального приема норгестрел быстро и практически полностью абсорбируется. Активным компонентом рацемической смеси норгестрела является ЛНГ, который становится полностью биодоступным из рацемической смеси и его количество составляет около половины дозы норгестрела.

Распределение

В среднем, максимальная концентрация ЛНГ в плазме, составляющая приблизительно 7-8 нг/мл, достигается уже через 1-1,5 часа после однократного приема препарата Цикло-Прогинова. Впоследствии концентрация ЛНГ в плазме снижается в две стадии со средним периодом полувыведения в конечной фазе, составляющим 27 часов и достижением минимальной концентрации около 1 нг/мл через 24 часа после введения дозы.

ЛНГ связывается с альбумином и ГСПГ. Только около 1-1,5% от общей концентрации ЛНГ в плазме находится в несвязанном с белками состоянии. Относительные доли свободного, альбумин- и ГСПГ-связанного ЛНГ строго зависят от концентрации ГСПГ в плазме. После индукции связывания белков доля ЛНГ, связанного с ГСПГ, повышается, тогда как доля несвязанного ЛНГ и ЛНГ, связанного с альбумином, снижается. В конце фазы приема только эстрогена в цикле лечения препаратом Цикло-Прогинова концентрация ГСПГ достигает наивысших значений в плазме, которая затем, в конце фазы комбинированного приема, снижается до самых низких значений. Соответственно, доля свободного ЛНГ составляет около 1% в начале и около 1,5% в конце фазы комбинированного приема. Соответствующие начальные и конечные доли ЛНГ, связанного с ГСПГ, составляют 70% и 65% соответственно.

Метаболизм

Норгестрел полностью метаболизируется. Биотрансформация активного вещества ЛНГ происходит согласно изученным путям метаболизма половых гормонов.

95477

Фармакологически активные метаболиты неизвестны.

Выведение

Общий показатель клиренса ЛНГ из плазмы составляет 1 мл/мин/кг.

С периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 часа, метаболиты норгестрела выводятся почками и через кишечник приблизительно в одинаковом соотношении.

Равновесное состояние

На основании периода полувыведения ЛНГ в плазме, равного приблизительно 24 часа, можно ожидать накопления активного вещества в плазме. В соответствии с этим, после повторного введения препарата наблюдается повышенная минимальная концентрация активного вещества, приблизительно равная 1 нг/мл. Тем не менее, за счет одновременного изменения способности связывания с белками во время терапии (снижение концентрации ГСПГ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме/период действия ЛНГ практически не отличается в начале и конце 10-дневной фазы терапии комбинацией эстроген/прогестаген. Таким образом, после многократного введения препарата Цикло-Прогинова накопления ЛНГ в плазме не наблюдается.

Данные доклинических исследований безопасности

Канцерогенность

Результаты, полученные при проведении исследований токсичности при повторном введении, включая исследования онкогенности с двумя активными веществами, не указывают на наличие особого риска, связанного с применением у человека. Тем не менее, необходимо иметь в виду, что половые гормоны могут способствовать росту определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

Эмбриотоксичность/тератогенность

Исследования, посвященные репродуктивной токсичности ЛНГ при приеме в терапевтических дозах, не показали ни тератогенного потенциала, ни риска маскулинизации плода женского пола, связанного с парциальным андрогенным эффектом ЛНГ. В то же время беременность является противопоказанием к применению препарата Цикло-Прогинова.

95477

Так как введение эстрадиола валерата не вызывает изменения концентрации эстрадиола в плазме до нефизиологической, в связи с применением данного компонента препарата признаки риска для плода отсутствуют.

Мутагенность

Исследования *in vitro* и *in vivo* 17β-эстрадиола или ЛНГ (фармакологически активного энантиомера норгестрела) не показали признаков мутагенного потенциала.

Показания к применению

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации) или первичной дисфункции яичников у женщин с интактной маткой.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза.
- Нормализация нерегулярных менструальных циклов.
- Лечение первичной или вторичной аменореи.

Противопоказания

Прием препарата Цикло-Прогинова противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время приема препарата Цикло-Прогинова, то следует немедленно прекратить применение препарата.

- Беременность и период грудного вскармливания
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы
- Подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли (например, рак эндометрия)
- Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
- Тяжелые заболевания печени

95477

- Острая артериальная тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт) и состояния, предшествующие им (например, стенокардия, транзиторные ишемические атаки, неконтролируемая артериальная гипертензия)
- Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболии (в том числе и тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе
- Наличие наследственных (например, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина) и ненаследственных факторов высокого риска развития венозных и артериальных тромбозов
- Выраженная гипертриглицеридемия
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата Цикло-Прогинова
- Непереносимость лактозы, сахарозы/изомальтозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Детский и подростковый возраст до 18 лет
- Не леченная гиперплазия эндометрия в анамнезе
- Порфирия

Применение с осторожностью

Препарат Цикло-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»).

Следует учитывать, что следующие состояния/заболевания/факторы риска могут рецидивировать или усугубляться на фоне приема препарата Цикло-Прогинова и требуют тщательного медицинского наблюдения:

- лейомиома (фибромы матки) или эндометриоз
- факторы риска развития тромбоэмболических осложнений
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей (первая степень родства при наличии в семейном анамнезе заболевания - рака молочной железы (РМЖ))
- артериальная гипертензия
- нарушение функции печени (гепатоаденома)
- сахарный диабет с или без сосудистых осложнений/ангиопатий
- желчнокаменная болезнь
- мигрень или сильная головная боль
- системная красная волчанка

95477

- малая хорея
- гиперплазия эндометрия
- эпилепсия
- бронхиальная астма
- отосклероз
- наследственный ангионевротический отек

Тщательное медицинское наблюдение (включая периодическое измерение концентрации пролактина) необходимо, если у пациентки есть пролактинома, также у пациенток с сердечной и почечной недостаточностью.

Беременность и период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и грудном вскармливании противопоказано. Если беременность развивается во время приема препарата Цикло-Прогинова, то прием препарата следует немедленно прекратить.

Расширенные эпидемиологические исследования применения стероидных гормонов для контрацепции и заместительной гормональной терапии не показывают как увеличения риска возникновения дефектов при рождении детей у женщин, применявших гормональную терапию до беременности, так и развития тератогенного эффекта, в случае, когда она применялась непреднамеренно.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

Способ применения и дозы

Если у пациентки все еще продолжаются менструации, терапию следует начинать на 5-ый день менструального цикла (1-й день менструального кровотечения соответствует 1-му дню менструального цикла).

Пациентки с аменореей или очень редкими менструациями, а также женщины в постменопаузе, могут начинать прием препарата в любое время, при условии, что исключена беременность (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).

Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём.

Ежедневно в течение первых 11 дней принимают по одному белому драже, а затем в течение 10 дней – ежедневно по одному светло-коричневому драже. После 21-дневного приема препарата следует 7-дневный перерыв в приеме препарата, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, вызванное отменой препарата (обычно на 2-3 день после приема последнего драже).

95477

После 7-дневного перерыва в приеме препарата начинают прием препарата Цикло-Прогинова из новой упаковки, принимая первое драже в тот же день недели, что и первое драже из предыдущей упаковки.

Драже проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать драже в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Если женщина забыла принять драже, она может принять его в течение ближайших 12 — 24 часов. Если терапия прервана на более длительное время, возможно возникновение кровотечения из влагалища.

При переходе с другого препарата ЗГТ для непрерывного приема пациентка может начать применение препарата Цикло-Прогинова в любое время. Пациентки, которые переходят на препарат Цикло-Прогинова с препарата для циклического или непрерывного режима ЗГТ, должны начинать прием после завершения текущего цикла терапии.

Дополнительная информация по отдельным группам пациенток

Дети и подростки

Препарат Цикло-Прогинова не предназначен для приема детьми и подростками.

Пациентки пожилого возраста

Нет данных по изменению дозы у пациенток пожилого возраста. Сведения о женщинах в возрасте от 65 лет и старше указаны в разделе «Особые указания».

Пациентки с нарушениями функции печени

Прием препарата Цикло-Прогинова не изучался у пациенток с нарушениями функции печени. Данный препарат противопоказан к применению женщинам с серьезными заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»)

Пациентки с нарушениями функции почек

Не было проведено специальных исследований препарата Цикло-Прогинова у пациенток с почечной недостаточностью. Имеющиеся данные не предполагают необходимости изменения дозировки в данной популяции пациентов.

95477

Побочное действие

Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с гормонозаместительной терапией, перечислены в разделе «Особые указания».

К другим нежелательным реакции, которые были отмечены у пациенток, получавших заместительную гормональную терапию (постмаркетинговые данные), но для которых не была ни подтверждена, ни опровергнута связь с приемом препарата Цикло-Прогинова, относятся:

Система органов	**Часто (≥1/100)**	**Нечасто (≥1/1000 и <1/100)**	**Редко (<1/1000)**
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения	Непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боль в животе	Диспептические расстройства,	Рвота, вздутие живота
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Увеличение массы тела или снижение массы тела		
Скелет и мускулатура			Мышечные судороги
Нарушения со стороны Нервной системы	Головная боль	Головокружение	Мигрень

95477

Нарушения психики		Снижение настроения	Тревожность, снижение либидо или увеличение либидо
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Маточные/ вагинальные кровотечения (частота нерегулярных кровотечений обычно уменьшается в течение продолжительного лечения)	Боль в молочных железах, чувствительность молочных желез, нагрубание молочных желез	Дисменорея, вагинальные выделения, увеличение молочных желез, симптомы предменструального синдрома (ПМС)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд	Узловатая эритема, крапивница	Гирсутизм, акне
Общие симптомы		Периферические отеки	Повышенная утомляемость

Указаны наиболее подходящие термины из MedDRA (версия 8.0).
Не указаны синонимы или взаимосвязанные состояния, однако их тоже следует принять во внимание.

Депрессивные расстройства, расстройства памяти, сонливость, нечеткость зрения, повышение артериального давления, тромбозы и тромбоэмболии, холецистит, нарушение функции печени, себорея, алопеция, рак молочной железы, гиперплазия эндометрия, утолщение эндометрия, ощущение дискомфорта во влагалище, гипергликемия, повышение концентрации билирубина в крови – нежелательные реакции, которые были отмечены только в постмаркетинговых исследованиях (частота неизвестна).

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Заместительная гормональная терапия только с эстрогеном или с эстрогеном и прогестином в эпидемиологических исследованиях связана с небольшим повышением риска рака яичников. Риск может быть более существенным при длительном приеме (в течение нескольких лет) (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Исследования острой токсичности не выявили риска развития серьезных побочных реакций в случае случайного приема препарата в количестве, многократно превышающем

95477

суточную терапевтическую дозу. Передозировка может вызвать тошноту и рвоту, а у некоторых женщин может отмечаться кровотечение отмены. Специального антидота нет, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на препарат Цикло-Прогинова

Взаимодействия могут возникнуть с препаратами, которые стимулируют микросомальные ферменты, в результате чего повышается клиренс половых гормонов, что приводит к маточным кровотечениям и/или снижению терапевтического эффекта.

Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижающие эффективность посредством индукции ферментов)

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также возможно окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Индукция ферментов может наблюдаться уже спустя несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены терапии препаратом индукция ферментов может поддерживаться в течение 4 недель.

Вещества с различным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном приеме с половыми гормонами многие ингибиторы протеаз ВИЧ/вирусного гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повысить или понизить концентрации эстрогена или прогестина в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут быть клинически значимыми.

Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Мощные и умеренные ингибиторы CYP3A4, к примеру, азольные антимикотики (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повысить концентрацию эстрогенов или прогестина как по отдельности, так и вместе в плазме крови. Вещества, которые подвержены существенной конъюгации (например, парацетамол), могут повысить биодоступность эстрадиола посредством подавления системы конъюгации во время абсорбции.

95477

Взаимодействие с алкоголем

Злоупотребление алкоголем во время заместительной гормональной терапии может привести к повышению концентрации эстрадиола в крови.

Другие формы взаимодействия

Лабораторные тесты

Прием половых гормонов может оказать влияние на результаты определенных лабораторных тестов.

Особые указания

Препарат Цикло-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 период грудного вскармливания»).

Препараты для ЗГТ применяются только для лечения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, которые влияют на качество жизни пациентки, и которая должна быть продолжена только при условии, что польза превышает риск применения препарата.

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

При наличии нескольких факторов риска развития тромбоза или высокой степени выраженности одного из факторов риска, препарат Цикло-Прогинова противопоказан к применению (вследствие увеличения вероятности развития тромбоза).

- Венозная тромбоэмболия

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне приема препарата Цикло-Прогинова, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому при назначении препарата Цикло-Прогинова 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), тяжелую степень ожирения, системную красную

95477

волчанку, рак, прием препарата на фоне применения антикоагулянтов. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

В случае длительной иммобилизации, после оперативного вмешательства, обширной травмы, операции на нижних конечностях и в области таза, нейрохирургических операций прием препарата прекращается, возобновляется прием препарата только после полной мобилизации женщины. В случае планового оперативного вмешательства рекомендуется прекратить прием препаратов для ЗГТ за 4-6 недель до планируемого оперативного вмешательства.

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

- Артериальная тромбоэмболия

В двух широкомасштабных клинических исследованиях комбинации ККЭ и медроксипрогестрона ацетата (МПА) было выявлено возможное повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только ККЭ обнаружилось потенциальное уменьшение числа случаев ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в возрасте 50-59 лет при отсутствии общего положительного эффекта у совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в двух крупномасштабных клинических исследованиях с использованием ККЭ в качестве монотерапии или в сочетании с МПА было выявлено 30-40% увеличение риска развития инсульта. Применение препаратов для ЗГТ, как комбинированных, так и содержащих только эстрогены, связано с 1,5-кратным повышением риска развития инсульта. Риск развития этого осложнения повышается с возрастом.

- Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или рака эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов препятствует повышению риска гиперплазии и рака эндомстрия.

- Рак молочной железы (РМЖ)

По данным клинических исследований и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития РМЖ у женщин, использующих препараты для ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов. Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами.

95477

Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения РМЖ у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение первых нескольких лет после прекращения приема препаратов для ЗГТ, к которым относится препарат Цикло-Прогинова.

Предположения в отношении увеличения риска развития РМЖ сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований.

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с ККЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал: 0,59 – 1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал: 1,01 – 1,54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ.

Препараты для ЗГТ, к которым относится Цикло-Прогинова, увеличивают маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

- Рак яичников

Рак яичников встречается в популяции реже чем рак молочной железы.

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении относительного риска развития рака яичников у женщин, получавших заместительную гормональную терапию, в сравнении с женщинами, никогда не получавшими такое лечение (проспективные исследования: ОР 1,20, 95% ДИ 1,15-1,26; все исследования: ОР 1,14, 95% ДИ 1,10-1,19). У женщин, продолжающих получать заместительную гормональную терапию, риск развития рака яичников был еще несколько увеличен (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56).

Более того, не было отчетливо установлено влияние длительности воздействия терапии, однако риск может быть более существенным при долгосрочном применении (в течение нескольких лет).

- Опухоли печени

На фоне применения половых гормонов, к которым относятся и препараты 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

95477

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

- Деменция

Имеются ограниченные данные, показывающие увеличение вероятности риска деменции у женщин, начинающих заместительную гормональную терапию в возрасте 65 лет и старше. Риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ начат в ранней менопаузе, как наблюдалось в исследованиях.

- Другие состояния

Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигренеподобных или частых и необычайно сильных головных болей, а также при появлении других симптомов – возможных предвестников инсульта.

Взаимосвязь между приемом препарата Цикло-Прогинова и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих препараты для ЗГТ, к которым относится препарат Цикло-Прогинова, описано небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях при развитии на фоне приема препарата Цикло-Прогинова стойкой клинически значимой артериальной гипертензии может быть рассмотрена отмена препарата.

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

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся впервые во время беременности или предшествующего лечения половыми гормонами, необходимо немедленно прекратить прием препарата Цикло-Прогинова.

Необходимо особое наблюдение за женщинами с умеренно повышенной концентрацией триглицеридов. В подобных случаях применение препарата Цикло-Прогинова может вызвать дальнейшее увеличение концентрации триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Хотя прием препарата Цикло-Прогинова может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при применении препарата обычно не возникает. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом при применении препарата Цикло-Прогинова должны находиться под наблюдением врача.

95477

У некоторых пациенток под действием препарата Цикло-Прогинова 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 миома матки может увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому пациентки с сердечной или почечной недостаточностью должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне приема препарата Цикло-Прогинова.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В дальнейшем необходимо медицинское наблюдение, включая периодическую оценку концентрации пролактина в плазме.

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время применения препарата Цикло-Прогинова женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне приема препаратов для ЗГТ, к которым относится препарат Цикло-Прогинова. Хотя их взаимосвязь с приемом препарата Цикло-Прогинова не доказана, женщины с этими состояниями при применении перепарата Цикло-Прогинова должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; порфирия; отосклероз; системная красная волчанка, рак, малая хорея, прием препаратов на фоне применения антикоагулянтов.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Следует немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу, если появляются любые из следующих состояний:

- впервые возникший приступ мигрени (характеризующийся пульсирующей головной болью и тошнотой, которым предшествует нарушение зрения);
- обострение имеющейся мигрени; любые необычно частые или необычно тяжелые головные боли;
- внезапные нарушения зрения или слуха;

95477

- воспаление вен (флебит).

Если на фоне приема препарата Цикло-Прогинова есть подозрение на развитие тромбоза, то следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Настораживающими признаками возможного тромбоза являются:

- кашель с кровью;
- необычные боли в руках или ногах или их отечность;
- внезапное чувство нехватки воздуха;
- потеря сознания.

Прием препарата Цикло-Прогинова также следует немедленно прекратить в случае беременности или развития желтухи.

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением приема препарата Цикло-Прогинова следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Прием половых гормонов 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 транспортными средствами и механизмами

Не выявлено.

Форма выпуска

По 10 драже светло-коричневого цвета и 11 драже белого цвета помещают в блистер из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. Каждый блистер с самоклеющимся календарем приема и инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

95477

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в обычных условиях.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер Фарма АГ, Германия

Bayer Pharma AG, Germany

D-13342, Berlin, Germany

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Деберайнерштрассе 20, D-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany

Doebereinerstrasse 20, D-99427 Weimar,

Germany

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Тел.: + 7 (495) 231 12 00

Факс: + 7 (495) 231 12 02

www. bayer.ru

Руководитель по управлению
регуляторной политикой

АО «БАЙЕР» АО BAYER

Сычева Е.И.

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 ФГБУ НЦЭСМП

95477