

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРАДЖИСАН® (PRALISUN)

Регистрационный номер: ЛП-000698

Торговое наименование препарата: Праджисан®

Международное непатентованное наименование (МНН): прогестерон

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

действующее вещество: прогестерон (микронизированный) (в пересчете на 100% прогестерон) – 100,00 мг, 200,00 мг

вспомогательные вещества: масло арахисовое - 147,50 мг/295,00 мг, лецитин соевый - 2,50 мг/5,00 мг, *капсульная оболочка:* 70% раствор сорбитола (некристаллизованный) - 9,00 мг/12,80 мг, глицерол - 44,89 мг/63,84 мг, желатин - 85,50 мг/121,60 мг, титана диоксид - 1,06 мг/1,50 мг, очищенная вода - 84,55 мл/120,26 мл.

Описание: Мягкие желатиновые капсулы овальной формы, светло-желтого цвета, содержащие маслянистую суспензию почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гестаген.

Код АТХ: G03DA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующим веществом препарата Праджисан® является прогестерон, идентичный естественному гормону желтого тела яичника. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном эстрадиолом, в секреторную фазу, а после оплодотворения - в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Способствует образованию нормального эндометрия. Стимулирует развитие концевых элементов молочной железы и индуцирует лактацию, стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира; повышает утилизацию глюкозы; увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена, повышает выработку альдостерона; в малых дозах ускоряет, а в больших - подавляет продукцию гонадотропных гормонов гипофиза;

уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота почками.

Фармакокинетика

При приеме внутрь

Всасывание и распределение

Микронизированный прогестерон хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Концентрация прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа, максимальная концентрация в крови (C_{max}) отмечается через 1-3 ч после приема. После приема 200 мг концентрация прогестерона в плазме увеличивается с 0.13 нг/мл до 4.25 нг/мл через 1 ч и составляет 11.75 нг/мл через 2 ч, 8.37 нг/мл – через 3 ч, 2 нг/мл – через 6 ч, 1.64 нг/мл – через 8 ч.

Метаболизм

Метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2C19. Основными метаболитами, которые определяются в плазме крови, являются 20-альфа-гидроксидельта-4-альфа-прегнанолон и 5-альфа-дигидропрогестерон.

Выведение

Выводится почками в виде метаболитов, 95% из них составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, в основном 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Указанные метаболиты, которые определяются в плазме крови и в моче, аналогичны веществам, образующимся при физиологической секреции желтого тела.

При интравагинальном введении

Всасывание и распределение

Абсорбция происходит быстро; высокая концентрация прогестерона в плазме крови наблюдается через 1 ч после введения. C_{max} прогестерона в плазме крови достигается через 2-6 ч после введения. При введении препарата по 100 мг 2 раза/сут средняя концентрация 9.7 нг/мл сохраняется в течение 24 ч. При введении в дозах более 200 мг/сут, концентрация прогестерона соответствует I триместру беременности. Прогестерон накапливается в матке.

Метаболизм

Метаболизируется с образованием преимущественно 3-альфа, 5-бета-прегнандиола. Концентрация 5-бета-прегнандиола в плазме не увеличивается.

Выведение

Выводится почками в виде метаболитов, основную часть составляет 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион). Это подтверждается постоянным повышением его концентрации (C_{max} 142 нг/мл через 6 ч).

Показания к применению

Прогестерондефицитные состояния у женщин:

Пероральный путь введения

- угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона;
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- предменструальный синдром;
- нарушения менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- пременопауза;
- менопаузальная заместительная гормональная терапия (МГТ) в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами);

Интравагинальный путь введения

- МГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток);
- предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек);
- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- преждевременная менопауза;
- МГТ (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами);
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;
- угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона;

Противопоказания

Повышенная чувствительность к прогестерону или любому из вспомогательных веществ препарата; тромбоз глубоких вен, тромбофлебит; тромбоэмболические нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечение из половых путей неясной этиологии; неполный аборт; порфирия; установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов; тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в

настоящее время или в анамнезе; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); период грудного вскармливания.

С осторожностью

Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия, гиперлипотеинемия, нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; фоточувствительность.

Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности из-за риска развития холестаза.

Прогестерон проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Пероральный путь введения

Препарат принимают внутрь вечером перед сном, запивая водой.

В большинстве случаев при недостаточности прогестерона суточная доза препарата Праджисан® составляет 200-300 мг, разделенных на 2 приема (200 мг вечером перед сном и 100 мг утром, при необходимости).

В случае угрожающего аборта или в целях предупреждения привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона: 200-600 мг в сутки ежедневно в I и II триместрах беременности. Дальнейшее применение препарата возможно по назначению лечащего врача на основании оценки клинических данных беременной женщины.

При недостаточности лютеиновой фазы (предменструальный синдром, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, период менопаузального перехода) суточная доза составляет 200 мг или 400 мг, принимаемых в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

При МГТ в перименопаузе на фоне приема эстрогенов препарат Праджисан® применяется по 200 мг в день в течение 12 дней.

При МГТ в постменопаузе в непрерывном режиме препарат Праджисан® применяется в дозе 100-200 мг с первого дня приема эстрогенов. Подбор дозы осуществляется индивидуально.

Интравагинальный путь введения

Капсулы вводят глубоко во влагалище.

Абсолютный дефицит прогестерона у женщин с нефункционирующими

(отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток): на фоне терапии эстрогенами по 100 мг в сутки на 13 и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 раза в сутки с 15-го по 25-й день цикла, с 26-го дня, и в случае диагностирования беременности доза возрастает на 100 мг в сутки каждую неделю, достигая максимума 600 мг в сутки, разделенных на 3 приема. Такая доза может применяться на протяжении 60 дней.

Предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек): обычная доза составляет 200 мг перед сном, с 22-й по 34-ую недели беременности.

Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения: рекомендуется вводить от 200 мг до 600 мг в сутки, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I и II триместра беременности.

Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела рекомендуется вводить 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

В случае угрожающего аборта или в целях предупреждения привычного аборта, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 200-400 мг в сутки в 2 приема ежедневно в I и II триместрах беременности.

Побочное действие

При пероральном пути введения

Перечисленные ниже нежелательные реакции (НР), отмеченные **при пероральном применении** препарата, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией:

часто: $> 1/100 < 1/10$;

нечасто: $> 1/1000 < 1/100$;

редко: $> 1/10000 < 1/1000$;

очень редко: $< 1/10000$.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - аменорея, нарушения менструального цикла, ациклические кровотечения; нечасто – мастодиния.

Нарушения психики: очень редко – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто – сонливость, преходящее головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – вздутие живота; нечасто - рвота, диарея, запор; редко – тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - крапивница.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, акне; очень редко – хлоазма.

Сонливость, преходящее головокружение возможны, как правило, через 1-3 ч после приема препарата. Данные нежелательные реакции (НР) могут быть уменьшены путем снижения дозы, применением препарата перед сном или переходом на интравагинальный путь введения.

Если курс лечения начинается слишком рано (в первой половине менструального цикла, особенно до 15-го дня цикла), возможны укорочение менструального цикла или ациклические кровотечения.

Регистрируемые изменения менструального цикла, аменорея или ациклические кровотечения характерны для всех прогестагенов.

Применение в клинической практике

В пострегистрационном применении отмечены следующие нежелательные реакции (НР) **при пероральном применении** прогестерона: бессонница; предменструальный синдром, напряженность в молочных железах, выделения из влагалища; боли в суставах; гипертермия; повышенное потоотделение в ночные часы; задержка жидкости; изменение массы тела; острый панкреатит; алопеция, гирсутизм; изменения либидо; тромбоз и тромбоэмболические осложнения (при проведении МГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами); повышение артериального давления.

В состав препарата входит соевый лецитин, который может вызвать реакции гиперчувствительности (крапивницу и анафилактический шок).

При интравагинальном пути введения

Сообщалось об отдельных случаях развития реакций местной непереносимости компонентов препарата (в частности, лецитина сои) в виде гиперемии слизистой оболочки влагалища, жжения, зуда, маслянистых выделений.

Системные нежелательные реакции при интравагинальном применении препарата в рекомендуемых дозах, в частности, сонливость или головокружение (наблюдаемые при пероральном применении препарата), не отмечались.

Передозировка

Симптомы: сонливость, преходящее головокружение, эйфория, укорочение нормального менструального цикла, дисменорея.

У некоторых пациенток средняя терапевтическая доза может оказаться чрезмерной из-за имеющейся или возникшей нестабильной эндогенной секреции прогестерона, особой чувствительности к препарату или слишком низкой концентрации эстрадиола.

Лечение:

- в случае сонливости и головокружения необходимо уменьшить дозу или назначить прием препарата перед сном в течение 10 дней менструального цикла;
- в случае укорочения менструального цикла или «мажущих» кровянистых выделений рекомендуется начало лечения перенести на более поздний день цикла (например, на 19-й день вместо 17-го);
- в перименопаузе и при МГТ в постменопаузе необходимо убедиться в том, что концентрация эстрадиола является оптимальной.

При необходимости проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При пероральном применении

Прогестерон усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Одновременное применение с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени СYP3A4, такими как барбитураты, противосудорожные препараты (фенитоин), рифампицин, фенилбутазон, спиронолактон, гризеофульвин сопровождается ускорением метаболизма прогестерона в печени.

Одновременный прием прогестерона с некоторыми антибиотиками (пенициллины, тетрациклины) может привести к снижению его эффективности из-за нарушения кишечного-печеночной рециркуляции половых гормонов вследствие изменения кишечной микрофлоры.

Степень выраженности указанных взаимодействий может варьировать у разных пациенток, поэтому прогноз клинических эффектов перечисленных взаимодействий затруднен.

Кетоконазол может увеличить биодоступность прогестерона. Прогестерон может повышать концентрацию кетоконазола и циклоспорина.

Прогестерон может снизить эффективность бромкриптолина.

Прогестерон может вызвать снижение толерантности к глюкозе, вследствие чего - увеличить потребность в инсулине или других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

Биодоступность прогестерона может быть снижена у курящих пациенток и при чрезмерном употреблении алкоголя.

При интравагинальном применении

Взаимодействие при интравагинальном применении не оценивалось. Следует избегать одновременного применения других интравагинальных лекарственных средств во избежание нарушения высвобождения и абсорбции прогестерона.

Особые указания

Препарат Праджисан® нельзя применять с целью контрацепции.

Препарат нельзя принимать вместе с пищей, так как прием пищи увеличивает биодоступность прогестерона.

Препарат Праджисан® следует принимать с осторожностью у пациенток с заболеваниями, и состояниями, которые могут усугубляться при задержке жидкости (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма); у пациенток с сахарным диабетом, нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, фоточувствительностью.

Необходимо наблюдать за пациентками с депрессией в анамнезе, и в случае развития депрессии тяжелой степени, необходимо отменить препарат.

Пациентки с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием их в анамнезе должны также периодически наблюдаться врачом.

Применение препарата Праджисан® после I триместра беременности может вызвать развитие холестаза.

При длительном лечении прогестероном необходимо регулярно проводить медицинские осмотры (включая исследование функции печени); лечение необходимо отменить в случае наличия отклонений от нормальных показателей функциональных проб печени или холестатической желтухи.

При применении прогестерона возможно снижение толерантности к глюкозе и увеличение потребности в инсулине и других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

В случае появления аменореи в процессе лечения, необходимо исключить наличие беременности. Если курс лечения начинается очень рано в начале менструального цикла, особенно до 15-го дня цикла, возможны укорочение менструального цикла и/или ациклические кровотечения. В случае ациклических кровотечений не следует применять препарат до выяснения их причины, включая проведение гистологического исследования эндометрия.

При наличии в анамнезе хлоазмы или склонностью к ее развитию пациенткам рекомендуется избегать УФ-облучения.

Более 50% случаев самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности обусловлено генетическими нарушениями. Кроме этого, причиной самопроизвольных

абортов на ранних сроках беременности могут быть инфекционные процессы и механические повреждения. Применение препарата Праджисан® в этих случаях может привести лишь к задержке отторжения и эвакуации нежизнеспособного плодного яйца. Назначение препарата Праджисан® с целью предупреждения и/или лечения угрозы выкидыша оправдано лишь в случаях недостаточности прогестерона.

В состав препарата входит соевый лецитин, который может вызвать реакции гиперчувствительности (крапивницу и анафилактический шок).

При проведении МГТ эстрогенами в период перименопаузы рекомендуется применение препарата Праджисан® в течение не менее чем 12 дней менструального цикла.

При непрерывном режиме МГТ в постменопаузе рекомендуется применение препарата с первого дня приема эстрогенов.

При проведении МГТ повышается риск развития венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии), риск развития ишемического инсульта, ишемической болезни сердца.

Из-за риска развития тромбоэмболических осложнений следует прекратить применение препарата в случае возникновения: зрительных нарушений, таких как потеря зрения, экзофтальм, двоение в глазах, сосудистые поражения сетчатки; мигрени; венозной тромбоэмболии или тромботических осложнений, независимо от их локализации.

При наличии в анамнезе тромбоза пациентка должна находиться под тщательным наблюдением.

При применении препарата Праджисан® с эстрогенсодержащими препаратами необходимо обращаться к инструкциям по их применению относительно рисков венозной тромбоэмболии.

Результаты клинического исследования Women Health Initiative Study (WHI) свидетельствуют о небольшом повышении риска рака молочной железы при длительном, более 5 лет, совместном применении эстрогенсодержащих препаратов с синтетическими гестагенами. Неизвестно, имеется ли повышение риска рака молочной железы у женщин в постменопаузе при проведении МГТ эстрогенсодержащими препаратами в сочетании с прогестероном.

Результаты исследования WHI также выявили повышение риска развития деменции при начале МГТ в возрасте старше 65 лет.

Перед началом МГТ и регулярно во время ее проведения женщина должна быть обследована для выявления противопоказаний к ее проведению. При наличии клинических показаний должно быть проведено обследование молочных желез и гинекологический осмотр.

Применение прогестерона может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая показатели функции печени, щитовидной железы; параметры коагуляции; концентрацию прегнандиола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При пероральном приеме необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы по 100 мг, 200 мг. По 10 капсул в блистер, из ПВХ /ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореган (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Халол Барода Хайвэй, Халол - 389 350, Дист. Панчмахал, Гуджарат, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Halol Baroda Highway, Halol-389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat, India

Организация, принимающая претензии потребителей:

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, Москва, ул. Электроводская, д. 27, стр. 8, ком. 29.

Тел.: 8(495)771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС

Л.С. Туниева

