

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Депо-Провера, 150 мг/мл, суспензия для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: медроксипрогестерон.

1 мл суспензии содержит 150 мг медроксипрогестерона ацетата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения.

Суспензия белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Депо-Провера показан к применению у взрослых женщин и у подростков после наступления менархе по следующим показаниям:

- 1) Контрацепция (подавление овуляции).
- 2) Эндометриоз (лечение).
- 3) Вазомоторные симптомы в менопаузальном периоде.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

КОНТРАЦЕПЦИЯ: 150 мг один раз в 3 месяца глубоко в/м в ягодичную или дельтовидную мышцу. Первую инъекцию следует провести в течение первых 5 дней после начала очередной нормальной менструации; 5 дней после родов, если пациентка не кормит ребенка грудью; или спустя 6 недель после родов, если пациентка кормит ребенка грудью. Для обеспечения надежной контрацепции последующие инъекции следует проводить с интервалом в 12 недель (но не более 89 дней).

ЭНДОМЕТРИОЗ: в/м по 50 мг один раз в неделю, или по 100 мг один раз в 2 недели в течение не менее 6 месяцев. В связи с длительным действием восстановление менструального цикла после такой терапии может произойти спустя некоторое время.

ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: в/м по 150 мг один раз в 12 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата в клинических исследованиях не оценивалось. Однако, поскольку медроксипрогестерона ацетат практически полностью выводится путем метаболических преобразований в печени, то коррекция дозы у женщин с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата в клинических исследованиях не оценивалось. Однако, медроксипрогестерона ацетат практически полностью выводится путем метаболических преобразований в печени, а стероидные гормоны могут плохо метаболизироваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Дети

Внутримышечное введение МПА (медроксипрогестерона ацетат) не показано до наступления менархе (см. раздел 4.1).

Имеются данные по внутримышечному введению медроксипрогестерона у девушек подросткового возраста (12–18 лет) (см. раздел 4.4). За исключением возможных проблем с потерей минеральной плотности костей (МПК), ожидается, что препарат Депо-Провера будет иметь схожую эффективность и безопасность у подростков после наступления менархе и у взрослых женщин.

Способ применения

Внутримышечно.

Непосредственно перед использованием следует сильно встряхивать содержимое флакона или шприца до получения однородной суспензии.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к медроксипрогестерону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (в течение первых 6 недель послеродового периода).
- Кровотечения из влагалища неясного генеза.
- Установленный или подозреваемый рак молочной железы и половых органов (за исключением рака эндометрия).
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Острые тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).
- Мигрень (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тромбофлебит, тромбоэмболия или инсульт (повышенный риск развития или в анамнезе), эпилепсия, бронхиальная астма, сердечная, почечная недостаточность, сахарный диабет, депрессивные состояния.

Поскольку у женщин, длительное время применявших препарат, в период до наступления менопаузы может снизиться плотность костной ткани (ПКТ), при назначении препарата следует оценить соотношение риск/польза.

Особые указания

Применять строго по назначению врача во избежание осложнений.

- Перед началом терапии следует провести лечение эрозии шейки матки. При сохраняющейся эрозии – тщательный врачебный контроль. Следует обязательно исключить рак половых органов и другие органические поражения. Также необходимо провести тщательное медицинское обследование (включая цитологическое исследование шейки матки), уделяя особое внимание таким показателям как артериальное давление, состояние молочных желез, органов желудочно-кишечного тракта и органов малого таза.
- При возникновении дисфункциональных маточных кровотечений в период применения МПА следует провести обследование пациентки, чтобы исключить злокачественные новообразования.
- Если интервал между первой и последующей инъекцией препарата Депо-Провера составляет более 13 недель, то перед следующей инъекцией необходимо исключить наступление беременности.
- Переход с других методов контрацепции на применение препарата Депо-Провера следует осуществлять с учетом механизмов действия обоих методов так, чтобы контрацептивное действие не прерывалось (например, при переходе с пероральных контрацептивов, первую инъекцию МПА следует провести в течение 7 дней после приема последней таблетки).
- У женщин в периоде постменопаузы следует применять эстроген-гестагенную терапию в наименьших эффективных дозах и максимально короткими курсами в зависимости от целей терапии. Кроме того, следует проводить регулярную оценку данной терапии в соответствии с индивидуальными особенностями пациентки.
- Противопоказано применение МПА у пациенток с удаленной маткой. Исключение составляют пациентки, у которых ранее был диагностирован эндометриоз.
- МПА может вызывать задержку жидкости в организме. В связи с этим необходимо проявлять осторожность при лечении пациенток, на состояние которых может неблагоприятно повлиять задержка жидкости в организме.
- В период терапии препаратом Депо-Провера необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациенток, которые ранее лечились от депрессии. В случае рецидива депрессии на фоне введения препарата Депо-Провера необходимо прекратить терапию.
- При применении у пациенток с сахарным диабетом следует учитывать способность МПА снижать толерантность к глюкозе. Необходимо проведение тщательного врачебного наблюдения за пациентками с сахарным диабетом, применяющими препарат Депо-Провера.
- При необходимости цитологического или гистологического исследования эндометрия или шейки матки следует предупредить патоморфолога о проводимой терапии препаратом Депо-Провера.
- При проведении лабораторных исследований следует учитывать, что применение МПА может изменять концентрации следующих эндокринных биомаркеров:

- а) стероидов в плазме крови и в моче (кортизола, эстрогенов, прегнандиола, прогестерона, тестостерона);
- б) гонадотропинов в плазме крови и в моче (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ));
- в) глобулина, связывающего половые гормоны.

- Следует прервать применение препарата и провести обследование при внезапной частичной или полной потере зрения, либо при остром развитии экзофтальма, двоении в глазах, приступах мигрени. При выявлении повреждения сосудов сетчатки или отека диска зрительного нерва применение препарата следует прекратить.

- Несмотря на то, что причинной зависимости между применением МПА и развитием тромбозов не выявлено, у пациенток с тромбозами в анамнезе или при возникновении их на фоне лечения не рекомендуется применение препарата Депо-Провера.

- Сообщалось о менингиомах после длительного применения прогестинов, включая МПА. При диагностированной менингиоме прием МПА следует прекратить. Следует с осторожностью назначать медроксипрогестерон пациентам с менингиомой в анамнезе.

- У большинства женщин при применении препарата Депо-Провера (как после однократного, так и после многократного введения препарата) возможны продолжительная ановуляция с аменореей и нарушения менструального цикла (например, ациклические кровотечения/кровомазания, редкие, обильные или продолжительные кровотечения). Если пациентки продолжают применять препарат, то частота нерегулярных кровотечений уменьшается, а частота развития аменореи увеличивается.

- Применение препарата приводит к снижению концентрации эстрогенов в плазме крови и связано со значимым снижением ПКТ, поскольку метаболизм костной ткани зависит от концентрации эстрогенов. После длительного применения (вплоть до 5 лет) для контрацепции по 150 мг у взрослых женщин ПКТ костей позвоночника и бедренных костей уменьшилась в среднем на 5–6 %. С увеличением продолжительности применения препарата снижение ПКТ усиливается, причем наибольшее снижение наблюдается в первые 2 года применения препарата. ПКТ шейки бедренной кости уменьшается в той же степени, что и ПКТ всей бедренной кости. В течение 2 лет после отмены препарата наблюдалось частичное восстановление ПКТ и увеличение синтеза эстрогенов в яичниках, причем, чем дольше применялся препарат, тем медленнее шло восстановление ПКТ. Вышеизложенное следует учитывать особенно у молодых женщин в период наращивания массы костной ткани. Неизвестно, приводит ли применение препарата у молодых женщин к снижению пиковой массы костной ткани и увеличению риска остеопоротических переломов в последующие годы жизни.

- Препарат Депо-Провера следует применять в качестве контрацептивного средства и для лечения эндометриоза в течение длительного периода времени (более 2 лет), только если другие методы неприменимы, при этом необходимо определять ПКТ. При интерпретации результатов оценки ПКТ у подростков следует учитывать возраст пациента и зрелость костной ткани. При наличии факторов риска развития остеопороза (метаболические заболевания костной ткани, хронический алкоголизм и/или табакокурение, низкий индекс массы тела, неврогенная анорексия или булимия, остеопороз у родственников в анамнезе, постоянное применение препаратов, снижающих костную массу, таких как противосудорожные препараты и глюкокортикостероиды), следует рассмотреть возможность применения других методов контрацепции и лечения эндометриоза, поскольку при применении препарата Депо-Провера возможно возникновение дополнительного риска развития остеопороза. Несмотря на отсутствие клинических исследований, подтверждающих снижение потери ПКТ у женщин, применявших препарат Депо-Провера на фоне совместного приема препаратов кальция и

витамина D, всем женщинам рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах.

- Пациенткам, применяющим препарат Депо-Провера, рекомендуется принимать препараты кальция и витамина D.

- Продолжительные наблюдения за пациентками, применявшими препарат Депо-Провера, выявили либо незначительный риск, либо отсутствие повышенного риска развития рака молочной железы, тем не менее, данный риск повышается с увеличением длительности заместительной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) конъюгированными эстрогенами в сочетании с препаратом Депо-Провера. Также при одновременном применении эстрогенов и прогестина на маммограмме могут наблюдаться изменения. Относительное повышение риска было установлено у пациенток, которые недавно или за несколько лет до исследования получали такую терапию. На основании имеющихся данных невозможно определить связано ли данное повышение с усиленным наблюдением пациенток, на данный момент получающих терапию, биологическими эффектами инъекционных прогестагенов или комбинацией этих причин.

Проведен анализ результатов 5 крупных исследований «случай-контроль», оценивающих применение медроксипрогестерона и риск развития рака молочной железы (РМЖ): в 3-х из них выявлено незначительное повышение риска РМЖ, в 1-м исследовании – повышение было статистически значимым. Применение препарата у женщин с наличием в семейном анамнезе РМЖ у родственниц 1-й линии следует проводить под тщательным врачебным наблюдением.

Большой метаанализ наблюдательных исследований показал, что при применении комбинации эстрогена и прогестина в течение более 5 лет повышенный риск развития рака молочной железы может сохраняться на протяжении 10 лет или более после прекращения лечения. Указанный риск через 10 или более лет после прекращения лечения не был повышен, когда терапия продолжалась менее 5 лет. Среди женщин, применяющих комбинации эстрогена и прогестина в рамках МГТ в настоящее время, повышенный риск развития рака молочной железы проявляется примерно через 1–4 года.

- Долгосрочные наблюдения за женщинами, применяющими препарат Депо-Провера не выявили повышенного риска развития рака яичников и печени. Отмечается незначительное увеличение частоты риска развития инвазивного рака шейки матки у женщин, начавших применять Депо-Провера в возрасте до 35 лет (от 1,22 до 1,28), связи с продолжительностью применения препарата и развитием рака шейки матки не выявлено.

- В случае диагностирования беременности или возникновения сильных болей в животе на фоне терапии препаратом Депо-Провера необходимо исключить внематочную беременность.

- Отмечались случаи анафилактических (в том числе анафилактического шока) и анафилактоидных реакций на фоне применения препарата Депо-Провера. При развитии анафилактической реакции требуется срочная медицинская помощь.

- Отмечались случаи развития судорожных приступов на фоне применения препарата Депо-Провера. Непосредственная связь с приемом препарата или предшествующими заболеваниями не ясна.

- Как и при применении любых инъекционных препаратов, особенно при некорректном введении, на фоне применения препарата Депо-Провера имеется риск развития реакции в месте введения в виде абсцесса, что может потребовать медицинского и/или хирургического вмешательства.

- Депо-Провера обладает пролонгированным контрацептивным действием. В среднем, способность к зачатию восстанавливается спустя 10 месяцев после последней инъекции препарата, интервал может быть от 4 до 31 месяца независимо от продолжительности применения.

- При применении МПА возможно увеличение массы тела пациентки.
- При развитии желтухи, острого или обострения хронического заболевания печени применение препарата следует прекратить и не возобновлять до нормализации показателей функции печени.
- Пациентку следует проинформировать, что применение препарата Депо-Провера не защищает от инфекций, передаваемых половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (СПИД).
- Эстрогены в сочетании с прогестинами или без них не должны применяться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Было установлено, что применение данной комбинации у женщин в период постменопаузы приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт и венозная тромбоэмболия. Клинические исследования показали, что применение эстрогена в комбинации с МПА повышает риск сердечно-сосудистой смертности в течение первого года приема препаратов и отсутствие пользы. Повышение риска венозной тромбоэмболии (в том числе тромбоэмболии глубоких вен и легочной артерии), инсульта наблюдалось в течение одного года и сохранялось в течение всего периода наблюдений. Риск венозной тромбоэмболии повышается в два раза.
- Было установлено, что применение МПА в комбинации с конъюгированными эстрогенами приводит к повышению риска возможного развития деменции у пациенток в периоде постменопаузы в возрасте 65 лет и старше. Кроме того, было установлено, что комбинированная терапия не предотвращает развитие когнитивных расстройств легкой степени у таких пациенток. Не рекомендуется применение менопаузальной гормональной терапии с целью предотвращения развития деменции у пациенток в возрасте 65 лет и старше.
- Было установлено, что при применении эстрогена или эстрогена в сочетании с прогестиновыми производными в течение 5 или более лет у женщин в постменопаузе было связано с повышенным риском развития рака яичников. У пациенток, которые получали такую терапию ранее и на данный момент прекратили лечение, не отмечалось повышения этого риска.
- У пациенток подросткового возраста после прекращения применения препарата средняя ПКТ полностью восстанавливалась после снижения в течение 1,2 лет для позвонков поясничного отдела позвоночника и 4,6 лет для бедренной кости и шейки бедренной кости. Аналогичным образом, у взрослых наблюдалось только частичное восстановление средней ПКТ бедренной кости, шейки бедренной кости и позвонков поясничного отдела позвоночника спустя 24 месяца после окончания применения препарата.

Вспомогательные вещества

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мл, т. е. практически не содержит натрия.

Пропилгидроксibenзоат

Этот лекарственный препарат содержит пропилгидроксibenзоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

Метилгидроксibenзоат

Этот лекарственный препарат содержит метилгидроксibenзоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При совместном применении аминоглутетимид может значительно снизить концентрацию МПА в плазме крови и тем самым снизить его эффективность.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

МПА противопоказан при беременности.

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

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

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

Лактация

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

Фертильность

Медроксипрогестерона ацетат подавляет овуляцию. При применении препарата в дозах, обладающих контрацептивным действием, овуляция возобновляется обычно через 13 месяцев после окончания лечения (см. раздел 4.2).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось, однако необходимо учитывать, что Депо-Провера может вызывать головокружение и другие нарушения со стороны нервной системы, в связи с чем, на фоне применения препарата следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных действий.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Контрацепция:

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции ($> 5\%$): увеличение массы тела (69 %), снижение массы тела (25 %), головная боль (16 %), нервозность (11 %), боль или дискомфорт в животе (11 %), головокружение (6 %), снижение либидо (6 %).

Гинекология:

Наиболее часто встречавшиеся побочные реакции ($> 5\%$): дисфункциональные маточные кровотечения (19 %), головная боль (12 %), маточные кровотечения (10 %), тошнота (10 %) и боль в суставах (6 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Контрацепция:

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, ангионевротический отек		
Эндокринные нарушения				Продолжительная ановуляция		
Психические нарушения	Нервозность	Депрессия, снижение либидо	Бессонница	Аноргазмия		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Судороги, сонливость			
Нарушения со стороны сосудов			«Приливы»	Эмболии и тромбоз		
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, дискомфорт в животе	Метеоризм, тошнота, вздутие живота				

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени	Желтуха		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алоpecia, акне, сыпь	Гирсутизм, крапивница, зуд	Приобретенная липодистрофия*		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине		Боль в суставах, судороги мышц		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Выделения из влагалища, дисменорея, лейкорей, болезненность молочных желез	Дисфункции: маточные кровотечения (нерегулярные, обильные, скудные, мажущие), галакторея, боль внизу живота	Вагинит, аменорея, боль в груди		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Задержка жидкости в организме, астения		Лихорадка, повышенная утомляемость, реакции в месте инъекции*, постоянная атрофия, углубление в месте инъекции*, уплотнение в месте инъекции*, боль в месте инъекции*		
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, снижение			Снижение плотности костной ткани, снижение		

	массы тела		толерантнос ти к глюкозе		
--	---------------	--	-----------------------------	--	--

* побочные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения препарата
 В ходе пострегистрационного применения препарата наблюдались редкие случаи остеопороза, включая случаи остеопоротических переломов.

Гинекология:

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности				Анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, ангионевротический отек
Эндокринные нарушения						Продолжительная ановуляция
Психические нарушения		Депрессия, бессонница, нервозность				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение				Сонливость
Нарушения со стороны сосудов						Эмболия и тромбоз
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Метеоризм				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						Желтуха, холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алоpecia, акне, крапивница, зуд	Гирсутизм			Приобретенная липодистрофия*, сыпь
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Дисфункция яичников, маточные кровотечения	Выделения из влагалища, дисменорея	Галакторея			Аменорея, эрозия шейки матки

желез	ния (нерегуля рные, обильные, скудные, мажущие)	лейкорей, боль в груди, болезненн ость молочных желез				
Общие нарушения и реакции в месте введения		Лихорадка, Отек, повышенн задержка ая жидкости в утомляемо организме, сть, уплотнени реакции ве в месте месте инъекции*, инъекции*, боль в постоянная месте атрофия, инъекции* углублени е в месте инъекции*				
Лабораторные и инструментальн ые данные		Увеличени е массы тела				Снижение толерантности к глюкозе, снижение веса

* побочные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения препарата

Пострегистрационное наблюдение

Побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований, и частота которых не уточнена

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия, патологическое изменение клеток крови или элементов свертываемости крови.
Психические нарушения	повышение либидо.
Нарушения со стороны нервной системы	паралич, паралич лицевого нерва, парестезия, обморок.
Нарушения со стороны сердца	тахикардия.
Нарушения со стороны сосудов	тромбофлебит, варикозное расширение вен.
Нарушения со стороны дыхательной	одышка и обострение бронхиальной астмы.

системы, органов грудной клетки и средостения	
Желудочно-кишечные нарушения	изменения аппетита, расстройства желудочно-кишечного тракта, повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровотечение из прямой кишки.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	гирсутизм, повышенная потливость, сухость кожи, склеродермия, гиперпигментация на лице и теле (меланодермия, хлоазма)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	остеопороз, в редких случаях с остеопоротическими переломами.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	рак шейки матки, рак молочной железы, отсутствие восстановления фертильности, незапланированная беременность, снижение лактации, нагрубание молочных желез, уплотнения в молочных железах или кровянистые выделения из сосков, гиперплазия матки, мочеполовые инфекции, кисты влагалища, эрозия шейки матки, мастодиния, повышенная чувствительность сосков молочных желез, диспареуния.
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, реакции в месте инъекции (боль, уплотнение в месте инъекции, изменение окраски кожи в месте инъекции, «стерильный» абсцесс), озноб, припухлость в области подмышечных впадин, жажда, охриплость голоса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Следует прекратить применение препарата. Специфического лечения не требуется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; гормоны и родственные соединения; гестагены.

Код АТХ: L02AB02.

Механизм действия

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) относится к гестагенам (прогестинам) и является производным прогестерона (гестагенным средством), не обладающим эстрогенной активностью. С другой стороны, его андрогенная активность считается минимальной. МПА в соответствующих дозах подавляет секрецию гипофизарных гонадотропинов, что в свою очередь предотвращает созревание фолликулов, вызывая ановуляцию у женщин детородного возраста. Это действие может также объяснить способность препарата уменьшать выраженность вазомоторной симптоматики у женщин в менопаузальном периоде. МПА вызывает также типичные для гестагенных препаратов изменения в слизи цервикального канала: увеличивает вязкость шеечной слизи, затрудняя таким образом проникновение сперматозоидов.

Возможно проявление анаболического эффекта. Отмечено противовоспалительное действие МПА. В больших дозах обладает глюкокортикостероидной активностью.

Клинические исследования

Наблюдательные исследования риска развития рака молочной железы

В большом метаанализе наблюдательных исследований были получены данные о влиянии типа и сроков проведения МГТ на риск развития рака молочной железы. После прекращения МГТ некоторый повышенный риск сохранялся в течение более 10 лет; его величина зависела от продолжительности предшествующего применения.

Отмечалось, что при применении комбинации эстрогена и прогестина в течение более 5 лет повышенный риск может сохраняться на протяжении 10 лет или дольше после прекращения терапии.

Тип МГТ	Время, прошедшее с момента прекращения МГТ	Продолжительность МГТ	Отношение рисков (95 % ДИ)
Эстроген в комбинации с прогестином	≥ 10 лет	5–9 лет	1,19 (1,10–1,28)
	≥ 10 лет	≥ 10 лет	1,28 (1,15–1,43)

Указанный риск через 10 или более лет после прекращения лечения не был повышен, когда

терапия продолжалась менее 5 лет.

Тип МГТ	Время, прошедшее с момента прекращения МГТ	Продолжительность МГТ	Отношение рисков (95 % ДИ)
Эстроген в комбинации с прогестином	≥ 10 лет	< 1 года	1,06 (0,95–1,19)
	≥ 10 лет	1–4 года	1,09 (1,00–1,18)

Среди женщин, применяющих комбинации эстрогена и прогестина в рамках МГТ в настоящее время, повышенный риск развития рака молочной железы проявляется примерно через 1–4 года.

Тип МГТ	Продолжительность МГТ	Отношение рисков (95 % ДИ)
Только эстроген	< 1 года	1,08 (0,86–1,35)
	1–4 года	1,17 (1,10–1,26)
Эстроген в комбинации с прогестином	< 1 года	1,20 (1,01–1,43)
	1–4 года	1,60 (1,52–1,69)

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутримышечного (в/м) введения МПА его высвобождение происходит медленно, что обеспечивает создание низких, но постоянных концентраций МПА в плазме крови.

Сразу после в/м инъекции 150 мг/мл МПА его концентрация в плазме крови составляет $1,7 \pm 0,3$ нмоль/л, а спустя 2 недели - $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л. Время достижения максимальной концентрации после в/м инъекции составляет примерно 4-20 дней, затем концентрация МПА постепенно снижается и сохраняется приблизительно на уровне 1 нг/мл в течение 2-3 месяцев. Однако МПА может обнаруживаться в плазме крови даже спустя 7-9 месяцев после в/м инъекции. Около 90-95 % МПА находятся в плазме крови в связанном с белками состоянии. Объем распределения составляет 20 ± 3 литров.

Абсорбция

МПА проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьер и в грудное молоко.

Элиминация

Период полувыведения после в/м введения составляет 6 недель. МПА метаболизируется в печени и выводится прежде всего путем билиарной секреции через кишечник. Примерно 44 % МПА в неизменном виде выделяется почками. В настоящее время описано более 10 метаболитов МПА, которые выводятся с мочой, причем большинство из них в виде конъюгатов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Метилпарагидроксibenзоат
Пропилпарагидроксibenзоат
Полисорбат 80
Макрогол 3350
Натрия гидроксид (для доведения pH)
Хлористоводородная кислота* (для доведения pH)
Вода для инъекций.
* для доведения pH используется 10 % раствор

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C. Не хранить в холодильнике.
Флаконы нельзя хранить в перевернутом виде!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Суспензия для внутримышечного введения 150 мг/мл.

Первичная упаковка

- 150 мг действующего вещества во флаконе из прозрачного стекла класса I по 1 мл, укупоренным пробкой из бутылкаучука, обкатанный алюминиевым колпачком, с пластмассовой съёмной защитной крышкой;
- 150 мг действующего вещества в одноразовом шприце из прозрачного стекла класса I по 1 мл.

Промежуточная упаковка для шприцов

- 1 шприц в комплекте с иглой (0,7 x 40 мм) в ПВХ контурной ячейковой упаковке;

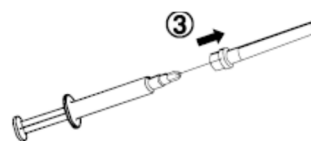
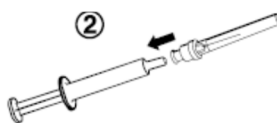
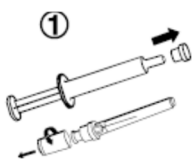
Вторичная упаковка

- 1 флакон с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия;
- 1 ПВХ контурная ячейковая упаковка в картонной пачке с листком-вкладышем .

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Одноразовый шприц

1. Снимите со шприца защитный колпачок.
2. Соблюдая стерильность, наденьте иглу на шприц.
3. Снимите защитный колпачок с иглы. Теперь шприц готов к использованию.



Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006375)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Депо-Провера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.