

Состав

действующее вещество: эстрадиола валерат;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 2 мг эстрадиола валерат;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный повидон К25; тальк магния стеарат;

сахарная оболочка таблетки: сахароза, повидон К90, макрогол 6000, кальция карбонат, тальк, воск монтанно-гликолевый.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Эстрогены. Код АТХ G03C A03.

Фармакодинамика

Действующее вещество, синтетический эстрадиол (17 β -синтезированный эстрадиол), химически и биологически идентичен с эндогенным эстрадиолом человека. Препарат Прогинова следует применять для заместительной гормональной терапии (ЗГТ). ЗГТ минимизирует симптомы недостаточности эстрадиола у женщин после наступления менопаузы.

Фармакокинетика

Эстрадиола валерат

Адсорбция

После приема эстрадиола валерат полностью абсорбируется. Во время адсорбции и первого прохождения через печень эфир стероида расщепляется на эстрадиол и валерьяновую кислоту. Одновременно эстрадиол метаболизируется, например, в эстрон, эстриол и эстрона сульфата. Только около 3% эстрадиола становится биодоступным после приема эстрадиола валерат. Прием пищи не влияет на

биодоступность эстрадиола.

Распределение

Максимальная концентрация эстрадиола в плазме крови (около 30 пг/мл) достигается через 4-9 часов после приема таблетки. В течение суток после приема таблетки уровень эстрадиола в плазме крови снижается до концентрации, составляет около 15 пг/мл. Эстрадиол связывается с альбумином в неспецифический для него образом и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), в специфический для него способом. В виде свободного стероида циркулирует лишь 1-1,5% эстрадиола, 30-40% связано с ГСПГ.

Объем распределения эстрадиола после однократного введения составляет около 1 л/кг.

Метаболизм

После отщепления эфирной группы от экзогенно введенного эстрадиола валерат его дальнейший метаболизм происходит по схеме биопревращения эндогенного эстрадиола. Эстрадиол главным образом метаболизируется в печени, но также и за ее пределами, например, в кишечнике, почках, мышцах скелета и целевых органах. Процессы метаболизма включают образование эстрона, эстриола, катехолэстрогенов и сульфатов и глюкуроновых конъюгатов этих соединений, значительно менее активны или не имеют эстрогенной активности.

Выведение

После однократного введения скорость общего клиренса эстрадиола из плазмы крови очень вариабельна и составляет от 10 до 30 мл/мин/кг. Определенная часть метаболитов эстрадиола выводится с желчью и проходит так называемую энтеропеченочную циркуляцию. Эстрадиол и его метаболиты экскретируются с мочой в виде сульфатов и глюкуронидов.

Равновесная концентрация

После многократного приема наблюдаются примерно вдвое выше уровни эстрадиола в плазме крови по сравнению с таковыми при применении однократной дозы. Минимальная концентрация эстрадиола составляет 30 пг/мл, максимальная - 60 пг/мл. Эстрон, менее эстрогенные метаболиты, достигают в 8 раз выше концентрации в плазме крови, а сульфаты эстрон - в 150 раз выше. Через 2 или 3 дня после окончания лечения концентрация эстрадиола и эстрона возвращается к исходным показателям.

Показания

Заместительная гормональная терапия симптомов дефицита эстрогенов у женщин после наступления менопаузы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Рак молочной железы, диагностированный на данный момент, в анамнезе или подозрение на него.
- Злокачественные опухоли, является Эстрогензависимые, или подозрение на них (например рак эндометрия).
- Генитальная кровотечение неясной этиологии.
- Невылеченного гиперплазия эндометрия.
- Венозные тромбоэмболические события (например тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), которые наблюдаются в настоящее время или возникали в прошлом.
- Артериальные тромбоэмболические события (например стенокардия, инфаркт миокарда), наблюдаемых в настоящее время или возникали в прошлом.
- Склонность к развитию тромбозов (например дефицит протеина С, дефицит протеина S или антитромбина).
- Высокий риск развития венозного или артериального тромбоза.
- Острые заболевания печени или наличие таких заболеваний в анамнезе (пока показатели функции печени не нормы).
- Тяжелые заболевания печени.
- Порфирия.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в прошлом.
- Тяжелая гипертриглицеридемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболизм эстрогенов может усиливаться одновременным приемом других веществ, которые повышают активность симбионтов ферментов печени (цитохром P450). Эти вещества включают противосудорожные лекарственные средства (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, примидон), противомикробные лекарственные средства (например рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), гризеофульвин, мепробамат и препараты фенилбутаноном. Максимально индукция ферментов

может не проявляться в течение 2-3 недель, но потом может стать устойчивой и продолжаться по крайней мере 4 недели после прекращения медикаментозной терапии.

При одновременном приеме с стероидными гормонами ритонавир и нелфинавир имеют свойство стимулировать ферменты, хотя они известны как сильные ингибиторы ферментов.

Препараты на растительной основе, содержащих зверобой (*Hypericum Perforatum*), могут стимулировать метаболизм эстрогенов.

Клинически значимое повышение метаболизма эстрогенов может привести к снижению эффективности указанных гормонов и провоцировать изменения периодичности менструальных кровотечений.

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, например азольные фунгициды (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (klarитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок, могут повышать плазменные концентрации эстрогена.

Эстрогены могут усиливать действие и побочные эффекты имипрамина.

В случае одновременного применения циклоспорина на фоне пониженной способности печени выводить циклоспорин возможно увеличение концентрации в плазме крови циклоспорина, креатинина и трансаминаз.

При одновременном применении половых гормонов ингибиторы ВИЧ протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, а также ингибиторы ВГС (вирус гепатита С) могут влиять на концентрацию эстрогенов в плазме. В некоторых случаях совокупный эффект этих изменений может быть клинически значимым.

Таким образом, при одновременном назначении ВИЧ/ВГС препаратов необходимо ознакомиться с информацией об их применении во избежание потенциальных взаимодействий.

Вследствие изменений кишечной микрофлоры после одновременного приема активированного угля и/или антибиотиков (например ампициллина или тетрациклина) было выявлено снижение концентрации действующего вещества, а следовательно, и эффективности препарата Прогинова. Сообщалось о участвовавших случаях межменструальных кровотечений.

Вещества, которые в значительной степени образуют конъюгаты при прохождении через желудочно-кишечный тракт (например парацетамол), могут

повышать биодоступность эстрадиола путем конкурентного ингибирования систем конъюгации во время адсорбции.

В отдельных случаях может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине вследствие влияния на толерантность к глюкозе и реакцию на инсулин.

Употребление алкоголя во время ЗГТ может привести к повышению уровня эстрадиола.

Лабораторные исследования.

Применение половых стероидов может влиять на результаты определенных лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников, почек, уровень белков (транспортеров), например, гормона, связывающего глобулины, липиды/фракции липопротеинов, показатели коагуляции и фибринолиза .

Особенности применения

ЗГТ следует применять только для лечения постменопаузальных нарушений, имеющих негативное влияние на качество жизни. Необходимо тщательно взвешивать соотношение польза/риск для каждого случая терапии не менее 1 раза в год. ЗГТ необходимо проводить только тогда, когда преимущества превышают риски.

Данные о рисках, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако благодаря низкому уровню абсолютного риска у женщин молодого возраста соотношение пользы и риска у таких женщин является более благоприятным, чем у женщин старшего возраста.

Медицинское обследование/консультация

Перед началом или возобновлением ЗГТ следует подробно изучить анамнез пациентки (в том числе и семейный анамнез) и провести физикальное обследование (включая исследование органов малого таза и молочных желез), принимая во внимание противопоказания, предостережения, и периодически повторять подобные обследования. Частота и характер этих обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины и включать в себя, среди прочего, маммографию. Женщины должны быть проинформированы о необходимости обращать внимание на возможные изменения в молочных железах и при их наличии сразу сообщать своему врачу.

Если пациентка страдает пролактина, необходимо проводить регулярное медицинское обследование через короткие промежутки времени (включая регулярное измерение уровня пролактина).

Ситуации, требующие надзора

Необходимо тщательно контролировать состояние пациентки, в анамнезе или в настоящее время имеет одно из следующих заболеваний или указаны состояния существовали/ухудшались во время беременности или предыдущей гормональной терапии (в том числе и препаратом Прогинова):

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- тромбоэмболии в анамнезе или наличие соответствующих факторов риска (см. ниже);
- факторы риска эстрогензависимых опухолей (например рака молочной железы I степени у пациентки)
- артериальная гипертензия;
- диабет (сахарный диабет) с поражением/без поражения сосудов;
- желчнокаменная болезнь;
- расстройства печени (в т. ч. аденома печени);
- мигрень или (сильная) головная боль
- системная красная волчанка,
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- эпилепсия
- астма,
- отосклероз;
- синдром Дабина-Джонсона или Ротора;
- серповидноклеточная анемия
- идиопатическая желтуха беременных и тяжелое течение зуда беременных в анамнезе
- тяжелое ожирение;
- малая хорей;
- наследственный ангионевротический отек.

Состояния, требующие немедленного прекращения лечения

Лечение должно быть прекращено в случае появления противопоказания, а также в следующих случаях:

- развитие желтухи или печеночной недостаточности
- рецидив холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или при предыдущем

- применении половых стероидов;
- значительное повышение артериального давления;
- первое появление головных болей мигреноподобной типа;
- частые и необычно сильные головные боли, возникающие впервые, или другие симптомы, которые могут быть продроме признаками нарушений мозгового кровообращения
- симптомы тромбоза или подозрение на них;
- нарушение четкости зрения и другие подобные расстройства;
- беременность.

Возможно синергетическое увеличение риска тромбоза следует рассматривать в женщин, у которых имеются несколько факторов риска одновременно или один из факторов риска более выражен. В таком случае этот повышенный риск может быть больше, чем при наличии нескольких факторов риска одновременно. ЗГТ не следует назначать в случае негативной оценки соотношения польза/риск.

Гиперплазия эндометрия

Риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия повышается при длительной монотерапии эстрогенами (см. Раздел «Побочные реакции»). Для снижения такого риска необходимо сочетать прием эстрогенов с прогестагенами у женщин, которым не проводили гистерэктомию (см. Также раздел «Способ применения и дозы»).

В течение первых месяцев лечения возможны слабые кровотечения или периодические кровянистые выделения.

В случае частых нерегулярных кровотечений, которые являются длительными или повторяющимися:

- кровотечений, которые появляются после курса лечения,
- кровотечений, не прекращаются после окончания лечения,

должно быть установлено их причину и проведения биопсию эндометрия с целью исключения злокачественного перерождения эндометрия.

Некомпенсированная стимуляция эстрогенами может привести к передзлокачественного или злокачественного перерождения остаточных очагов эндометриоза. Если гистерэктомию проводилась с целью хирургического лечения эндометриоза, рекомендуется прием прогестагенов как дополнение к заместительной терапии эстрогенами, особенно если обнаружены остаточные явления эндометриоза.

После прекращения лечения риск может оставаться повышенным в течение не менее 10 лет.

Рак молочной железы

На основании плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования «Женская инициатива за здоровье» (WHI) и эпидемиологических исследований, включая «Исследование миллиона женщин» (MWS), было выявлено повышение риска рака молочной железы у женщин, которые в течение нескольких лет принимали эстрогены, комбинацию эстрогенов и прогестагенов или тиболон в рамках ЗГТ (см. раздел «Побочные реакции»). Риск развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестогенов терапию, проявляется через 3 года. Через несколько лет приема все варианты ЗГТ показывают повышенный риск, который увеличивается с продолжительностью лечения; но через несколько лет (максимум 5 лет) после завершения лечения этот риск возвращается к базовому уровню, соответствующему отдельной возрастной категории.

В исследовании MWS относительный уровень риска рака молочной железы при ЗГТ конъюгированными эквинными эстрогенами или эстрадиола был выше при добавлении прогестагенов, при этом уровень риска не зависел от типа прогестагена и режима ЗГТ (непрерывный или последовательный прием прогестагена). Не было обнаружено никаких указаний на разницу в уровне риска в зависимости от различных способов применения.

В исследовании WHI, при применении непрерывной комбинированной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами с ацетатом медроксипрогестерона проявляли опухоли молочных желез, которые характеризовались большими размерами и чаще метастазированием в регионарные лимфатические узлы, чем в группе плацебо.

ЗГТ, в частности комбинированное лечение эстрогенами и прогестагенами, повышает плотность снимков при маммографических исследованиях, что в некоторых случаях негативно влияет на диагностику рака молочной железы.

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ сопровождается незначительным повышением относительного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии). В контролируемом рандомизированном клиническом исследовании и в эпидемиологических исследованиях было определено повышение риска в 2-3 раза у женщин, проходивших курс лечения, по сравнению с женщинами, которые его не проходили. По оценкам на 1000 женщин, которые

не получают терапию указанными гормональными препаратами, за 5-летний период приходится около 3 случаев ВТЭ в возрастной категории от 50 до 59 лет и 8 случаев в возрастной категории от 60 до 69 лет.

Согласно такой оценки на 1000 здоровых женщин, которые будут пользоваться лекарственным средством для ЗГТ в течение 5 лет будет приходится от 2 до 6 дополнительных случаев (оптимальный показатель = 4) ВТЭ в возрастной категории от 50 до 59 лет и от 5 до 15 случаев (оптимальный показатель = 9) в возрастной категории от 60 до 69 лет. Развитие ВТЭ является более вероятным в течение первого года ЗГТ, чем в дальнейшем.

К известным факторам ВТЭ относятся:

- соответствующая семейная или личная предрасположенность;
- ожирение (ИМТ > 30 кг/м²);
- системная красная волчанка (СКВ);
- пожилой возраст;
- большие хирургические вмешательства
- длительная иммобилизация;
- беременность/послеродовой период;
- рак.

ЗГТ противопоказана, если тромбофилических расстройства выявлены у членов семьи и/или если расстройства являются тяжелыми (например недостаточность антитромбина, протеина S или протеина C или комбинация указанных расстройств). Для женщин, которые уже принимают постоянное антикоагулянтную терапию, следует тщательно взвесить пользу и риски применения ЗГТ.

На данный момент не существует консенсуса относительно потенциальной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

У пациенток, имеющих ВТЭ в анамнезе или проявленную склонность к развитию тромбозов (тромбофилии), существует повышенный риск ВТЭ. ЗГТ может повысить этот риск. Существование высокой семейной, личной склонности к тромбозам или повторяющегося спонтанного прерывания беременности в анамнезе должно быть определено с целью исключения предрасположенности к развитию тромбозов. К точной оценке факторов тромбофилии или до начала лечения антикоагулянтными препаратами ЗГТ таким пациенткам противопоказана. Для женщин, которые уже получали лечение антикоагулянтами, должно быть тщательно взвешено соотношение польза/риск ЗГТ.

Риск развития ВТЭ может временно повышаться в результате длительной иммобилизации, тяжелой травмы или большого хирургического вмешательства. Как и для всех пациентов в послеоперационном периоде, следует тщательно проводить профилактику ВТЭ. Если после оперативного вмешательства, в частности на органах брюшной полости или ортопедической операции на нижних конечностях, предполагается длительная иммобилизация, следует обеспечить возможность временного прерывания ЗГТ на 4-6 недель до запланированной операции. ЗГТ может быть продолжена только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Если ВТЭ развивается после начала ЗГТ, прием лекарственного средства следует прекратить. Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать врачу о подозрении на появление возможных симптомов тромбоэмболии (таких как, отек нижней конечности, сопровождается болью, внезапные боли в области грудной клетки, одышка).

Ишемическая болезнь сердца

Результаты одного контролируемого рандомизированного клинического исследования не показали преимуществ для сердечно-сосудистой системы ЗГТ с применением комбинации конъюгированных эстрогенов и МПА в непрерывном режиме. Результаты двух клинических исследований (исследование WHI и HERS (Исследование сердца и эстроген/прогестинной заместительной терапии)) указывают на рост риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение первого года применения, при этом не было выявлено преимуществ для общего состояния здоровья женщин.

Существует мало данных контролируемых рандомизированных исследований других лекарственных средств, используемых для ЗГТ, в которых изучали влияние на заболевания сердечно-сосудистой системы или летальность.

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия

Относительный риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения комбинированной эстроген-прогестагенов ЗГТ является несколько повышенным. Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов и прогестагенов, очень мала у здоровых женщин в близком к менопаузе возрасте, но будет расти в старшем возрасте.

Монотерапия эстрогенами

Данные рандомизированных контролируемых исследований не показали повышенного риска ИБС у женщин после гистерэктомии, которые получают

монотерапии эстрогенами.

Острое нарушение мозгового кровообращения

В масштабном рандомизированном клиническом исследовании (исследование WHI) было выявлено повышение риска острых нарушений мозгового кровообращения (как вторичного конечной точки) у здоровых женщин при ЗГТ с применением комбинации конъюгированных эквинных эстрогенов и МПА в непрерывном режиме.

По оценкам на 1000 женщин, которым не назначают ЗГТ, за период 5 лет возникает около 3 случаев острых нарушений мозгового кровообращения в возрастной категории от 50 до 59 лет и 11 случаев в возрастной категории от 60 до 69 лет. На 1000 женщин, которые в течение 5 лет принимают комбинацию конъюгированных эквинных эстрогенов и МПА, количество дополнительных нарушений мозгового кровообращения таково: в возрастной категории от 50 до 59 лет - от 0 до 3 случаев (оптимальный показатель = 1), а в возрастной категории от 60 до 69 лет - от 1 до 9 случаев (оптимальный показатель = 4).

Рак яичников

Длительное применение (не менее 5-10 лет) эстрогенов в качестве монотерапии при ЗГТ женщин, перенесших гистерэктомию, согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям связывают с повышенным риском рака яичников. В настоящее время нельзя установить, длительное применение комбинации эстрогенов/прогестиннов как ЗГТ не связано с другими рисками.

Другие состояния

Пациентки с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, нарушением всасывания глюкозы, галактозы или дефицитом сахараз-изомальтазы, не должны принимать препарат Прогинова.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости в организме. Пациенток, которые имеют функциональные сердечные или печеночные расстройства, следует осуществлять тщательный надзор. Пациенток с терминальной стадией почечной недостаточности также следует тщательно наблюдать, поскольку следует ожидать повышения концентрации действующего вещества препарата Прогинова в плазме крови.

Женщины с повышенным уровнем триглицеридов плазмы крови в анамнезе требуют особого наблюдения в течение ЗГТ эстрогенами и эстрогенами/прогестинами, поскольку в рамках лечения эстрогенами при таких обстоятельствах были редкие случаи повышения концентрации триглицеридов в

плазме крови, что спровоцировало развитие панкреатита.

Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина. Это приводит к повышению общей концентрации гормонов щитовидной железы в плазме крови (определяются с помощью протеинсвязанного йода, уровня Т4 (хроматографический или радиоиммунный анализ) или уровня Т3 (радиоиммунный анализ)). Всасывания Т3 снижается, что указывает на увеличение тироксинсвязывающего глобулина. Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются. Концентрации других связывающих протеинов могут увеличиваться в плазме крови, например транскортином и глобулина, связывающего половые гормоны, что, в свою очередь, приводит к росту концентрации циркулирующих кортикостероидов или половых гормонов. Концентрации других свободных и биологически активных гормонов остаются неизменными. Могут повышаться уровни других белков плазмы крови (ангиотензиноген/субстрат ренина, α 1-антитрипсин, церулоплазмин).

Не существует неоспоримых доказательств улучшения когнитивных свойств благодаря ЗГТ. Исследование WHI указывает на рост риска деменции у женщин, получающих ЗГТ с применением комбинации конъюгированных эстрогенов и МПА в непрерывном режиме после 65 лет. Неизвестно, данные риски касаются также молодых женщин с постменопаузальным синдромом или связанные с другими препаратами ЗГТ.

У женщин, страдающих наследственным ангионевротический отек, прием эстрогенов может вызвать или ухудшить симптомы ангионевротического отека.

Лечение препаратом Прогинова не проявляет контрацептивного эффекта и не защищает от ВИЧ.

Женщинам со склонностью к хлоазмы или хлоазмой в анамнезе следует свести к минимуму пребывание на открытом солнце или воздействие ультрафиолетового облучения.

Известно, что эстрогены способствуют образованию конкрементов в желчевыводной системе. У некоторых женщин проявляется склонность к развитию заболеваний желчного пузыря в течение периода приема эстрогенов.

В редких случаях после применения гормональных веществ, входящих в состав прогинова, наблюдались доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к угрожающей для жизни кровотечения в брюшной полости.

Не было установлено связи между ЗГТ и развитием артериальной гипертензии. Сообщалось о незначительных повышении артериального давления у женщин,

получавших ЗГТ, но клинически значимые повышения спостеригались редко. Однако если в отдельных случаях в течение ЗГТ регистрируются стабильно высокие цифры артериального давления, следует рассмотреть возможность прекращения ЗГТ.

Тщательное наблюдение необходимо за пациентками с нетяжелыми нарушениями функции печени, включая гипербилирубинемия, такую как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, а также необходимо проводить периодический контроль показателей функции печени. В случае ухудшения показателей функции печени следует прекратить ЗГТ.

Хотя ЗГТ может повлиять на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, в общем изменение терапии пациенткам с сахарным диабетом, получающих ЗГТ, не нужна. Но в течение ЗГТ необходим тщательный мониторинг состояния здоровья женщин, больных сахарным диабетом.

У некоторых пациенток на фоне ЗГТ могут возникать нежелательные проявления эстрогенной стимуляции, например аномальная маточное кровотечение. Частые или постоянные маточные кровотечения во время лечения является показанием для проведения комплексной оценки состояния эндометрия.

Фиброзные опухоли матки (миомы) могут увеличиваться в размере под влиянием эстрогенов. Если это наблюдается, лечение следует прекратить.

Если во время лечения наблюдается повторное развитие эндометриоза, рекомендуется прекратить терапию.

Пациенткам с пролактиномой необходим тщательный медицинский контроль (включая периодическое определение уровня пролактина).

В редких случаях могут возникать хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазмы следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время ЗГТ.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не наблюдалось.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат противопоказан в период беременности или кормления грудью. Если пациентка забеременела во время применения препарата Прогинова, следует

немедленно прекратить.

Большинство доступных на сегодня эпидемиологических исследований, которые содержат данные из случайного непреднамеренного воздействия на плод эстрогенов, не выявили тератогенного или токсического влияния на плод указанных препаратов.

Способ применения и дозы

Для начала, а также продолжения лечения постменопаузальных симптомов всегда следует назначать минимальное эффективное дозирование на максимально короткий срок (см. Раздел «Особенности применения»).

В общем в начале лечения ежедневно следует принимать по 1 таблетке прогинова.

После 3 недель приема необходимо сделать перерыв как минимум на 1 неделю во избежание значительного гиперплазии эндометрия. Календарный блистер препарата Прогинова, содержащий 21 таблетку, покрытую оболочкой, 2 мг, облегчает для пациенток процесс лечения по указанной схеме. Такой блистер обеспечивает регулярность приема и помогает избежать передозировки.

Лечение женщин после гистерэктомии и женщин в постменопаузе можно начинать в любой день.

У пациенток, которым не проводили гистерэктомию, лечения Прогинова следует комбинировать с приемом монопрогестагену, показанным для такой клинической ситуации, в течение не менее 12-14 дней в месяц или в течение 28-дневного цикла. Дозировка, характер и продолжительность лечения определяют в зависимости от способа применения прогестагена (см. Раздел «Особенности применения»).

Для женщин с удаленной маткой добавления прогестагена не рекомендуется, кроме случаев, когда диагностирован эндометриоз.

Если прием таблетки пропущен, ее не следует принимать дополнительно к следующей таблетки. Пропуск приема таблетки повышает вероятность появления выделений или отрывочных кровотечений.

Пациенты пожилого возраста

Нет данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста. О применении женщинам в возрасте от 65 лет см. «Особенности применения».

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Прогинова пациенткам с нарушениями функции печени специально не изучалось. Применение препарата Прогинова противопоказано женщинам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение прогинова пациенткам с нарушениями функции почек специально не изучалось. Имеющиеся данные не свидетельствуют о необходимости в коррекции дозы.

Способ применения и продолжительность приема

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Желательно принимать препарат в то же время каждый день.

Продолжительность лечения определяет врач.

Дети

Препарат противопоказан для применения детям и подросткам.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, ощущение сжатия в грудной клетке, вагинальные кровотечения могут быть признаками передозировки.

Лечение: симптоматическая терапия.

Побочные реакции

В таблице 1 указано побочные реакции по классам систем органов MedDRA, о которых сообщалось при применении ЗГТ. Приведены сроки MedDRA, наиболее четко описывают соответствующие побочные реакции. Синонимы и подобные состояния не указаны, но, однако, должны быть учтены.

Для определения частоты ПР выделены следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), редкие ($<1/10\ 000$), частота не определена (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Дополнительную информацию см. в разделе: «Особенности применения» и в таблице 1.

Таблица 1

Органы и системы	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Единичные ($< 1/1000$)
Со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности	
Со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, подавленное настроение	Мигрень, чувство подавленности, изменение либидо
Со стороны органов зрения		нарушение зрения	Непереносимость контактных линз
Со стороны сердечно-сосудистой системы		усиленное сердцебиение	
Со стороны пищеварительного тракта	Тошнота, боль в животе	Диспепсические явления,, повышение аппетита	Метеоризм, рвота
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, зуд	Хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура, крапивница	Гирсутизм, акне, выпадение волос
Со стороны костно-мышечной системы			мышечные судороги

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Изменение характера менструальных кровотечений, усиления или ослабления кровянистых выделений, межменструальные кровотечения в форме вагинальных выделений или перерывистыми кровотечениями (такие нерегулярные маточные кровотечения, как правило, вскоре прекращаются при длительном лечении)	Боль в молочных железах, ощущение их напряженности	Дисменорея, изменение характера вагинальных выделений, предменструальный синдром, увеличение молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения	Изменение массы тела	Отеки, задержка воды или солей в организме	усталость

У женщин с наследственной предрасположенностью к ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Сообщалось также о таких побочных реакциях, связанные с лечением эстрогенами: изменения толерантности к глюкозе, обострение порфирии, изменения настроения, хорея, инсульт, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, экзема, геморрагические высыпания, хлоазма (ограниченная гиперпигментация кожи), появление или обострение флебитов, венозная тромбоэмболия, мышечные спазмы, метеоризм, диарея, нарушение функции печени, заболевания желчного пузыря (включая холестаза), циститоподобный симптом, вагинальный кандидоз, избыточная секреция цервикальной слизи, эктропион, увеличение размеров лейомиом матки, выделения из молочных

желез, рак молочной железы, рак эндометрия, носовые кровотечения.

Рак молочной железы

Согласно ряду эпидемиологических исследований и рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI у женщин, получающих или недавно получавших ЗГТ, риск выявления рака молочной железы значительно повышается по мере продления ЗГТ.

Относительно ЗГТ эстрогенами, оценки относительного риска (ОР) (взяты из нового анализа данных 51 эпидемиологического исследования, в которых 80% женщин ЗГТ проводили монопрепарата эстрогенов) аналогичны таковым в эпидемиологическом исследовании MWS - 1,35 (95% ДИ 1,21- 1,49) и 1,30 (95% ДИ 1,21-1,40).

Относительно комбинированной ЗГТ эстрогенами/прогестинами, многочисленными эпидемиологическими исследованиями подтверждено повышенный общий риск рака молочной железы по сравнению с монотерапией эстрогенами.

Исследование MWS показало, что у женщин, которые никогда не получали ЗГТ, прием различных комбинаций эстрогенов/прогестинов в качестве ЗГТ повышает риск развития рака молочной железы (ОР = 2,00; 95% ДИ 1,88-2,12) по сравнению с монотерапией эстрогенами (ОР = 1,30; 95% ДИ 1,21-1,40) или приемом тиболона (ОР = 1,45; 95% ДИ 1,25-1,68).

В исследовании WHI было определено ВР - 1,24 (95% ДИ 1,01-1,54) через 5-6 лет проведения ЗГТ с применением комбинации конъюгированных эквинных эстрогенов и МПА (по сравнению с плацебо для всех женщин, участвовавших в исследовании).

Абсолютные риски, рассчитанные на основе исследования MWS и исследования WHI, приведены ниже.

По данным исследования MWS и на основе известных средних значений заболеваемости раком молочной железы в индустриальных странах определены следующие показатели. Рак молочной железы диагностируется у около 32 на 1000 женщин, которые не проходили ЗГТ в период между пятидесятым и шестьдесят четвёртый год жизни. На 1000 женщин, которые получают или недавно получавших ЗГТ, были выявлены следующие дополнительные случаи за соответствующий период:

в случае монотерапии эстрогенами

0-3 (оптимальный показатель = 1,5) при приеме эстрогенов в течение 5 лет,

3-7 (оптимальный показатель = 5) при приеме эстрогенов в течение 10 лет

в случае получения ЗГТ комбинацией эстрогенов/прогестинов

5-7 (оптимальный показатель = 6) при приеме комбинации в течение 5 лет,

18-20 (оптимальный показатель = 19) при приеме комбинации в течение 10 лет.

Согласно оценкам исследования WHI при наблюдении за женщинами в возрасте от 50 до 79 лет 8 дополнительных случаев инвазивного рака молочной железы на 10 000 женщин обнаруживают за каждый год ЗГТ (конъюгированные эстрогены/МПА) при расчете данных через 5-6 лет терапии.

Проведенные расчеты по данным исследования показали: на 1000 женщин из группы плацебо будет диагностировано около 16 случаев инвазивного рака молочной железы в течение следующих 5 лет на 1000 женщин, получавших ЗГТ комбинацией эстрогенов/прогестинов (конъюгированные эстрогены/МПА), количество дополнительных случаев составит от 0 до 9 (оптимальный показатель = 4) за 5-летний период лечения.

Количество дополнительных случаев рака молочной железы у женщин, получавших ЗГТ, походит для всех женщин из группы ЗГТ независимо от возраста, в начале которого было начато заместительное лечение (проанализировано возрастной промежуток 45-65 лет) (см. Раздел «Особенности применения»).

Рак печени

После применения стероидных гормонов, подобных таким, содержащийся в препарате Прогинова, редко наблюдали доброкачественные новообразования в печени, реже - злокачественные, которые иногда вызывали внутрибрюшные кровотечения, представляли угрозу жизни. При наличии сильной боли в эпигастральной области, гепатомегалии или признаков внутрибрюшного кровотечения при проведении дифференциальной диагностики следует рассматривать возможность наличия новообразований печени.

Рак эндометрия

У женщин, которые имеют интактную матку, риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия повышается по мере увеличения продолжительности монотерапии эстрогенами. Согласно данным эпидемиологических исследований, оптимальный показатель рисков предполагает, что 5 из 1000 женщин, не получавших ЗГТ, будут диагностирован рак эндометрия в период от 50 до 65 лет.

В зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена повышение риска рака эндометрия наблюдается у женщин, получавших только эстрогены (от 2 до 12 случаев) по сравнению с женщинами, которые не проходили такое лечение. Комбинация прогестинов с эстрогенами существенно снижает указанный риск.

Сообщалось о других побочных реакциях в рамках лечения эстрогенами/прогестинами:

- Эстрогензависимые доброкачественная, а также злокачественная неоплазия, например рак эндометрия
- венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и малого таза, а также тромбоэмболия легочной артерии, развиваются у пациенток, получавших ЗГТ, чаще, чем у женщин, не проходивших такое лечение (подробную информацию см. В разделах «Противопоказания», «Особенности применения»);
- инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения
- заболевания желчного пузыря;
- возможна деменция (см. Раздел «Особенности применения»).

Рак яичников

Применение лекарственных средств для монотерапии эстрогеном или комбинированных лекарственных средств с эстрогеном и гестагеном для ЗГТ связано с незначительно повышенным риском установления диагноза карциномы яичника (см. Раздел «Особенности применения»). По результатам метаанализа в рамках 52 эпидемиологических исследований, риск возникновения карциномы яичника повышен у женщин, для лечения которых в настоящее время применяют ЗГТ, по сравнению с женщинами, для лечения которых никогда не применяли ЗГТ (ВР 1.43, 95% ДИ 1,31 - 1,56). Что касается женщин в возрасте от 50 до 54 лет, для лечения которых применяли ЗГТ в течение 5 лет наблюдали один дополнительный случай на 2000 пациенток. Что касается женщин в возрасте от 50 до 54 лет, для лечения которых не применяли ЗГТ, в течение периода продолжительностью 5 лет диагностировали около 2 случаев возникновения карциномы яичника на 2000 пациенток.

Риск венозной тромбоэмболии

Риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ), например тромбоза глубоких вен ног или таза или эмболии легких, при применении ЗГТ возрастает в 1,3-3 раза. Возникновение такой патологии более вероятно в течение первого года проведения ЗГТ, чем позже (см. Раздел «Особенности применения»). Соответствующие результаты исследования в рамках Инициативы во имя

здоровья женщин (WHI) приведены в таблице 2.

Таблица 2. Исследования в рамках инициативы WHI в США: дополнительный риск возникновения венозной тромбозной эмболии после ЗГТ в течение 5 лет

Возрастная группа (лет)	Частота новых случаев заболевания на 1000 женщин в группе, получавшей плацебо в течение 5 лет	Относительный риск, 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 женщин, для лечения которых применяли ЗГТ
Пероральная монотерапия эстрогена ^a			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Комбинированная пероральная эстроген-гестагенных терапия ^b			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
^a Исследования в женщин без матки. ^b При ограничении оценки результатам для женщин, для лечения которых перед исследованием не применяли ЗГТ, было обнаружено, что риск в течение первых 5 лет лечение не растет: через 5 лет риск был выше, чем у женщин, не получавших лечения.			

Риск коронарной болезни сердца

У женщин старше 60 лет, для лечения которых применяли комбинированную ЗГТ эстрогенов и гестагенов, риск развития коронарной болезни сердца немного повышен (см. Раздел «Особенности применения»).

Риск ишемического инсульта

Комбинированная эстроген-гестагенных терапия и монотерапия эстрогенами ассоциируются с повышением риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при применении ЗГТ не повышается.

Этот относительный риск не зависит от возраста пациентки или длительности применения препарата. Однако поскольку исходный риск в значительной степени зависит от возраста пациентки, общий риск у женщин при применении ЗГТ возрастает с увеличением возраста (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблица 3. Комбинированные исследования в WHI: дополнительный риск ишемического инсульта после применения ЗГТ в течение 5 лет.

Возрастная группа (лет)	Частота новых случаев заболевания на 1000 женщин в группе, получавшей плацебо в течение 5 лет	Относительный риск, 95 % ДІ	Дополнительные случая на 1000 женщин, для лечения которых применяли ЗГТ в течение 5 лет
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

а Разницу между ишемическим и геморрагическим инсультами при оценке рисков не учитывали.

В связи с лечением эстрогеном/гестагеном сообщали о приведенных далее побочные эффекты

- заболевания желчного пузыря;
- заболевания кожи и подкожной клетчатки: хлоазма, мультиформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура
- вероятная деменция у женщин старше 65 лет (см. Раздел «Особенности применения»).

Также сообщалось о таких побочных реакциях: порфирия, снижение толерантности к глюкозе, тревожные/депрессивные симптомы, хорея, желчнокаменная болезнь, экзема, мышечные судороги, боль в нижних конечностях, циститоподобни симптомы, увеличение размера миомы матки, вагинальный кандидоз, эрозии шейки матки, нерегулярные кровотечения.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важным мероприятием. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза/риск при применении лекарственного средства. Врачей просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 21 таблетке, в блистере, по 1 блистеру в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Дельфарм Лилль САС – ЛУС-ЛЕЗ-ЛАННОЙ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Парк де Активитес Раубаикс-Эст, 22 Руэ где Тауффлерс ЦС 50070, Лус-ле-ЛАННОЙ, 59452, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).