

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2015 № 32
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4865/01/01

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
31.03.2016 № 288

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОГІНОВА
(PROGYNOVA®)

Склад:

діюча речовина: естрадіолу валерат;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 2 мг естрадіолу валерату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, полівідон 25000, тальк, магнію стеарат, сахароза, полівідон 700000, макрогол 6000, кальцію карбонат, титану діоксид (Е 171), гліцерин 85 %, індигокармін (Е 132), віск монтангліколевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, блакитного кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени.

Код АТХ. G03C A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина, синтетичний естрадіол (17 β -синтезований естрадіол), є хімічно та біологічно ідентичним до ендогенного естрадіолу людини. Препарат Прогінова слід застосовувати для замісної гормональної терапії (ЗГТ). ЗГТ мінімізує симптоми недостатності естрадіолу у жінок після настання менопаузи.

Фармакокінетика.

Естрадіолу валерат

- Адсорбція

Після перорального прийому естрадіолу валерат повністю абсорбується. Під час адсорбції і першого проходження через печінку ефір стероїду розщеплюється на естрадіол та валеріанову кислоту. Одночасно естрадіол значно метаболізується, наприклад, до естрону, естріолу та естрону сульфату. Тільки близько 3 % естрадіолу стає біодоступним після перорального прийому естрадіолу валерату. Прийом їжі не впливає на біодоступність естрадіолу.

- Розподіл

Максимальна концентрація естрадіолу у плазмі крові (близько 30 пг/мл) досягається через 4-9 годин після прийому таблетки. Протягом доби після прийому таблетки рівень естрадіолу у плазмі крові знижується до концентрації, що становить близько 15 пг/мл. Естрадіол зв'язується з альбуміном у неспецифічний для нього спосіб і з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), у специфічний спосіб для нього. У вигляді вільного стероїду циркулює лише 1-1,5 % естрадіолу, 30-40 % зв'язано з ГЗСС.

Уявний об'єм розподілу естрадіолу після одноразового внутрішньовенного введення становить приблизно 1 л/кг.

- **Метаболізм**

Після відщеплення ефірної групи від екзогенно введеного естрадіолу валерату його подальший метаболізм відбувається за схемою біоперетворення ендogenous естрадіолу. Естрадіол головним чином метаболізується у печінці, але також має місце поза її межами, наприклад, у кишечнику, нирках, м'язах скелету та цільових органах. Процеси метаболізму включають утворення естрону, естріолу, катехолестрогенів та сульфатів і глюкуронових кон'югатів цих сполук, які значно менш активні або не мають естрогенної активності.

- **Виведення з організму**

Після одноразового внутрішньовенного введення швидкість загального кліренсу естрадіолу з плазми крові є дуже варіабельною і становить від 10 до 30 мл/хв/кг. Певна частина метаболітів естрадіолу виводиться з жовчю і проходить так звану ентеропечінкову циркуляцію. Естрадіол та його метаболіти екскретуються з сечею у вигляді сульфатів та глюкуронідів.

- **Рівноважна концентрація**

Після багаторазового прийому спостерігаються приблизно удвічі вищі рівні естрадіолу у плазмі крові порівняно з такими при вживанні одноразової дози. Мінімальна концентрація естрадіолу становить 30 пг/мл, максимальна - 60 пг/мл. Естроїни, менш естрогенні метаболіти досягають у 8 разів вищої концентрації у плазмі крові, а сульфати естроїнів - у 150 разів вищої. Через 2 або 3 дні після закінчення лікування концентрація естрадіолу та естрону повертається до початкових показників.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для лікування ознак та симптомів дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Рак молочної залози діагностований на даний момент, в анамнезі або підозра на нього.

Злоякісні пухлини, що є естрогензалежними, або підозра на них (наприклад, рак ендометрія). Генітальна кровотеча нез'ясованої етіології.

Невилікувана гіперплазія ендометрія.

Венозні тромбоемболічні події (наприклад, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), що спостерігаються нині або виникали у минулому.

Артеріальні тромбоемболічні події (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда), що спостерігаються нині або виникали у минулому.

Схильність до розвитку тромбозів (наприклад, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S або антитромбіну).

Високий ризик розвитку венозного або артеріального тромбозу.

Гострі захворювання печінки або наявність таких захворювань в анамнезі (поки показники функції печінки не повернуться до норми).

Тяжкі захворювання печінки.

Порфірія.

Пухлини печінки (доброякісні або злоякісні) нині або в минулому.

Тяжка гіпертригліцеридемія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами

Метаболізм естрогенів може посилюватися одночасним прийомом інших речовин, які підвищують активність метаболізуючих ферментів печінки (цитохром P₄₅₀). Ці речовини включають: протисудомні лікарські засоби (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, примідон), протимікробні лікарські засоби (наприклад, рифампіцин, рифабутін, невірапін, ефавіренц), грізеофульвін, мепробамат та препарати

фенілбутазону. Максимально індукція ферментів може не проявлятися протягом 2-3 тижнів, але потім може стати стійкою і тривати принаймні 4 тижні після припинення медикаментозної терапії.

При одночасному прийомі зі стероїдними гормонами ритонавір і нелфінавір мають властивість стимулювати ферменти, хоча вони відомі як сильні інгібітори ферментів.

Препарати на рослинній основі, що містять звіробій (*Hypericum Perforatum*), можуть стимулювати метаболізм естрогенів.

Клінічно значуще підвищення метаболізму естрогенів може спричинити зниження ефективності вказаних гормонів і провокувати зміни періодичності менструальних кровотеч. Лікарські засоби, які пригнічують дію метаболізуючих ферментів (наприклад, кетоконазол), підвищують концентрацію у плазмі крові діючої речовини препарату Прогінова.

Естрогени можуть посилювати дію і побічні ефекти іміпраміну.

У випадку одночасного прийому циклоспорину на тлі зниженої здатності печінки виводити циклоспорин можливе збільшення концентрації у плазмі крові циклоспорину, креатиніну та трансаміназ.

Внаслідок змін кишкової мікрофлори після одночасного прийому активованого вугілля та/або антибіотиків (наприклад, ампіциліну чи тетрацикліну), було виявлено зниження концентрації діючої речовини, а отже, і ефективності препарату Прогінова. Повідомляли про частіші випадки міжменструальних кровотеч.

Речовини, які значною мірою утворюють кон'югати під час проходження через шлунково-кишковий тракт, (наприклад, парацетамол), можуть підвищувати біодоступність естрадіолу шляхом конкурентного інгібування систем кон'югації під час адсорбції.

В окремих випадках може змінитися потреба у пероральних протидіабетичних засобах або інсуліні внаслідок дії на толерантність до глюкози та реакцію на інсулін.

Вживання алкоголю під час ЗГТ може призвести до підвищення рівня естрадіолу.

Лабораторні дослідження.

Застосування статевих стероїдів може впливати на результати певних лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитоподібної залози, наднирників, нирок, рівень білків (транспортерів), наприклад, гормон, що зв'язує глобуліни, ліпіди/ фракції ліпопротеїнів, показники коагуляції та фібринолізу.

Особливості застосування.

ЗГТ слід застосовувати лише для лікування постменопаузальних порушень, що мають негативний вплив на якість життя. Необхідно ретельно зважувати співвідношення користь/ризик для кожного випадку терапії щонайменше 1 раз на рік. ЗГТ необхідно проводити лише тоді, коли переваги перевищують ризики.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або поновленням ЗГТ слід докладно вивчити анамнез пацієнтки (в тому числі і родинний анамнез) і провести фізикальне обстеження (включаючи дослідження органів малого таза та молочних залоз), беручи до уваги протипоказання, застереження, і періодично повторювати подібні обстеження. Частота і характер цих обстежень повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки і включати в себе, серед іншого, мамографію. Жінки мають бути проінформовані про необхідність звертати увагу на можливі зміни в молочних залозах та при їх наявності одразу повідомляти свого лікаря (див. розділ «*Особливості застосування*» нижче).

Якщо пацієнтка страждає на пролактиному, необхідно проводити регулярне медичне обстеження через короткі проміжки часу (включаючи регулярне вимірювання рівня пролактину).

Ситуації, що вимагають нагляду

Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтки, якщо вона в анамнезі або на даний час має одну з нижчезазначених ситуацій або вказані стани мали місце/погіршувалися під час вагітності чи попередньої гормональної терапії (в тому числі і препаратом Прогінова):

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;

- тромбоемболії в анамнезі або наявність відповідних факторів ризику (див. нижче);
- фактори ризику щодо естрогензалежних пухлин (наприклад, раку молочної залози I ступеня у пацієнтки);
- артеріальна гіпертензія;
- діабет (цукровий діабет) з ураженням/без ураження судин;
- жовчнокам'яна хвороба;
- розлади печінки (в т.ч. аденома печінки);
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- фібрознокістозна мастопатія;
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз;
- синдром Дабіна-Джонсона або Ротора;
- серповидноклітинна анемія;
- ідіопатична жовтяниця вагітних та тяжкий перебіг свербіжу вагітних в анамнезі;
- важке ожиріння;
- мала хорія;
- спадковий ангіоневротичний набряк.

Стани, що вимагають негайного припинення лікування

Лікування має бути перерване у випадку появи протипоказання, а також у таких випадках:

- розвиток жовтяниці або печінкової недостатності;
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що спостерігалися вперше протягом вагітності або при попередньому застосуванні статевих стероїдів;
- значне підвищення артеріального тиску;
- перша поява головних болів мігреноподібного типу;
- часті та незвично сильні головні болі, що виникають вперше або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу;
- симптоми тромбозу або підозра на них;
- порушення чіткості зору та інші подібні розлади;
- вагітність.

Можливе синергетичне збільшення ризику тромбозу слід розглядати для жінок, у яких мають місце декілька факторів ризику одночасно або один із факторів ризику більш виражений. У такому випадку цей підвищений ризик може бути більшим, ніж при наявності декількох факторів ризику одночасно. ЗГТ не слід призначати у разі негативної оцінки співвідношення користь/ризик.

Гіперплазія ендометрія

Ризик гіперплазії ендометрія та раку ендометрія підвищується при тривалій монотерапії естрогенами (див. розділ «Побічні реакції»). Для зниження такого ризику необхідно поєднувати прийом естрогенів з прогестагенами у жінок, яким не проводили гістеректомію (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протягом перших місяців лікування можуть виникати слабкі кровотечі або періодичні кров'янисті виділення.

У випадку частих нерегулярних кровотеч, які є тривалими або повторюваними:

- кровотеч, що з'являються після курсу лікування;
- кровотеч, що не припиняються після закінчення лікування;

має бути встановлено їх причину та проведено біопсію ендометрія з метою виключення злоякісного переродження ендометрія.

Некомпенсована стимуляція естрогенами може призвести до передзлоякісного або злоякісного переродження залишкових осередків ендометріозу. У випадках, коли гістеректомія проводилася з метою хірургічного лікування ендометріозу, рекомендується прийом прогестагенів як доповнення до замісної терапії естрогенами, особливо якщо виявлено

залишкові явища ендометріозу.

Після припинення лікування ризик може залишатися підвищеним протягом не менше 10 років.

Рак молочної залози

На підставі плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження «Жіноча ініціатива за здоров'я» (WHI) та епідеміологічних досліджень, включаючи «Дослідження мільйона жінок» (MWS), було виявлено зростання ризику раку молочної залози у жінок, які протягом кількох років приймали естрогени, комбінацію естрогенів і прогестагенів або тіболон у рамках ЗГТ (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестогенову терапію проявляється через 3 роки. Через кілька років прийому всі варіанти ЗГТ показують підвищений ризик, який збільшується із тривалістю лікування; але через кілька років (щонайбільше 5 років) після завершення лікування цей ризик повертається до базового рівня, що відповідає окремій віковій категорії.

У дослідженні MWS, відносний рівень ризику раку молочної залози при ЗГТ кон'югованими еквіними естрогенами або естрадіолом був вищим при додаванні прогестагенів, при цьому рівень ризику не залежав від типу прогестагену та режиму ЗГТ (безперервний чи послідовний прийом прогестагену). Не було виявлено жодних вказівок на різницю у рівні ризику залежно від різних способів застосування.

У дослідженні WHI, при застосуванні безперервної комбінованої терапії кон'югованих еквіних естрогенів з ацетатом медроксипрогестерону, виявляли пухлини молочних залоз, які характеризувалися більшими розмірами та частішим метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли, ніж у групі плацебо.

ЗГТ, зокрема комбіноване лікування естрогенами та прогестагенами, підвищує щільність знімків при мамографічних дослідженнях, що може у деяких випадках негативно впливати на діагностику раку молочної залози.

Венозна тромбоемболія

ЗГТ супроводжується незначним підвищенням відносного ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) (тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії). У контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні та в епідеміологічних дослідженнях було визначено зростання ризику в 2 – 3 рази у жінок, які проходили курс лікування порівняно з жінками, які його не проходили. За оцінками у 1000 жінок, які не отримують терапію вказаними гормональними препаратами, за 5-річний період виникає близько 3 випадків ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років і 8 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років.

Відповідно до такої оцінки у 1000 здорових жінок, які користуватимуться лікарським засобом для ЗГТ протягом 5 років, виникатиме від 2 до 6 додаткових випадків (оптимальний показник = 4) ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років та від 5 до 15 випадків (оптимальний показник = 9) у віковій категорії від 60 до 69 років. Розвиток ВТЕ є більш вірогідним протягом першого року ЗГТ, ніж у подальшому.

До відомих факторів ВТЕ належать:

- відповідна сімейна або особиста схильність;
- ожиріння (ІМТ >30 кг/м²);
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- літній вік;
- великі хірургічні втручання;
- тривала іммобілізація;
- вагітність/ післяпологовий період;
- рак.

ЗГТ протипоказана, якщо тромбофілічні розлади виявлено у членів сім'ї та/або якщо розлади є тяжкими (наприклад, недостатність антитромбіну, протеїну S, або протеїну C, або комбінація вказаних розладів). У жінок, які вже приймають постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризику застосування ЗГТ.

На даний момент не існує консенсусу щодо потенційної ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ.

Пацієнтки, які мають ВТЕ в анамнезі або виявлену схильність до розвитку тромбозів

(тромбофілію), мають підвищений ризик ВТЕ. ЗГТ може підвищити цей ризик. Існування високої сімейної, особистої схильності до тромбоемболій або повторюваного спонтанного переривання вагітності в анамнезі має бути визначено з метою виключення схильності до розвитку тромбозів. До точної оцінки факторів тромбофілії або до початку лікування антикоагулянтними препаратами ЗГТ таким пацієнткам протипоказана. У жінок, які вже отримували лікування антикоагулянтами, має бути ретельно зважене співвідношення користь/ризик ЗГТ.

Ризик розвитку ВТЕ може тимчасово підвищуватися внаслідок тривалої іммобілізації, важкої травми або великого хірургічного втручання. Як і для всіх пацієнтів у післяопераційному періоді, ретельно слід проводити профілактику ВТЕ. Якщо після оперативного втручання, зокрема на органах черевної порожнини або ортопедичної операції на нижніх кінцівках передбачається тривала іммобілізація, слід забезпечити можливість тимчасового переривання ЗГТ на 4-6 тижнів до запланованої операції. ЗГТ може бути продовжена лише після повного відновлення рухової активності жінки.

Якщо ВТЕ розвивається після початку ЗГТ, прийом лікарського засобу має бути припинено. Пацієнтки мають бути поінформовані про необхідність негайно повідомляти лікаря у випадках підозри на появу можливих симптомів тромбоемболії (наприклад, набряк нижньої кінцівки, що супроводжується болем, раптові болі в ділянці грудної клітини, задишка).

Ішемічна хвороба серця

Результати одного контрольованого рандомізованого клінічного дослідження не показали переваг для серцево-судинної системи ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та МПА у безперервному режимі. Результати двох великих клінічних досліджень (дослідження WHI та HERS (Дослідження серця та естроген/прогестинової замісної терапії)) вказують на зростання ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом першого року їх застосування, при цьому не було виявлено переваг для загального стану здоров'я жінок.

Існує мало даних контрольованих рандомізованих досліджень для інших лікарських засобів, що використовують для ЗГТ, в яких вивчали вплив на захворювання серцево-судинної системи або летальність.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Відносний ризик виникнення ІХС на тлі застосування комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ є дещо підвищеним. Оскільки базовий абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС, зумовлених застосуванням естрогенів та прогестагенів, дуже мала у здорових жінок у близькому до менопаузи віці, але буде зростати у старшому віці.

Монотерапія естрогенами

Дані рандомізованих контрольованих досліджень не показали підвищеного ризику ІХС у жінок після гістеректомії, які отримують монотерапію естрогенами.

Гостре порушення мозкового кровообігу

У масштабному рандомізованому клінічному дослідженні (дослідження WHI) було виявлено зростання ризику гострих порушень мозкового кровообігу (як вторинної кінцевої точки) у здорових жінок при ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та МПА у безперервному режимі.

За оцінками у 1000 жінок, яким не призначають ЗГТ, за період у 5 років виникає близько 3 випадків гострих порушень мозкового кровообігу у віковій категорії від 50 до 59 років та 11 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років. Серед 1000 жінок, які протягом 5 років будуть приймати комбінацію кон'югованих еквінних естрогенів та МПА, кількість додаткових порушень мозкового кровообігу буде такою: у віковій категорії від 50 до 59 років виникатиме від 0 до 3 випадків (оптимальний показник = 1), а у віковій категорії від 60 до 69 років – від 1 до 9 випадків (оптимальний показник = 4).

Рак яєчників

Тривале застосування (щонайменше 5-10 років) естрогенів у вигляді монотерапії для ЗГТ серед жінок, які перенесли гістеректомію, відповідно до чисельних епідеміологічних досліджень пов'язуються із підвищеним ризиком раку яєчників. На даний час не можна

встановити, чи довготривалий прийом комбінації естрогенів/прогестинів у якості ЗГТ не пов'язаний із іншими ризиками.

Інші стани

Пацієнтки, які хворіють на рідкісну спадкову непереносимість фруктози, порушення всмоктування глюкози, галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази, не повинні приймати препарат Прогінова.

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі. За пацієнтками, які мають функціональні серцеві або печінкові розлади, має здійснюватися ретельний нагляд. За пацієнтками з термінальною стадією ниркової недостатності також має здійснюватися ретельний нагляд, оскільки слід очікувати на підвищення концентрації діючої речовини препарату Прогінова у плазмі крові.

Жінки з підвищеним рівнем тригліцеридів плазми крові в анамнезі потребують особливого спостереження протягом ЗГТ естрогенами та естрогенами/прогестинами, оскільки в рамках лікування естрогенами за таких обставин були помічені рідкісні випадки значного підвищення концентрації тригліцеридів у плазмі крові, що спровокувало розвиток панкреатиту.

Естрогени підвищують концентрацію тироксин-зв'язуючого глобуліну. Це спричиняє підвищення загальної концентрації гормонів щитовидної залози у плазмі крові (визначаються за допомогою протеїн-зв'язаного йоду, рівня T_4 (хроматографічний або радіоімунний аналіз) або рівня T_3 (радіоімунний аналіз)). Всмоктування T_3 знижується, що вказує на збільшення тироксинзв'язуючого глобуліну. Концентрації вільних T_4 та T_3 не змінюються. Концентрації інших зв'язуючих протеїнів можуть збільшуватися у плазмі крові, наприклад, транскортину і глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що, у свою чергу, призводить до зростання концентрації циркулюючих кортикостероїдів або статевих гормонів. Концентрації інших вільних та біологічно активних гормонів залишаються незмінними. Можуть підвищуватися рівні інших білків плазми крові (ангіотензиноген/субстрат реніну, α_1 -антитрипсин, церулоплазмін).

Не існує беззаперечних доказів покращення когнітивних властивостей завдяки ЗГТ. Дослідження WHI вказує на зростання ризику імовірності деменції серед жінок, які отримують ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та МПА у безперервному режимі після 65 років. Невідомо, чи дані ризики стосуються також молодших жінок із постменопаузальним синдромом або інших препаратів ЗГТ.

Серед жінок, які страждають на спадковий ангіоневротичний набряк, прийом естрогенів може спричинити або погіршити симптоми ангіоневротичного набряку.

Лікування препаратом Прогінова не має контрацептивного ефекту та не захищає від ВІЛ.

Жінкам зі схильністю до хлоазми, або з хлоазмою в анамнезі слід звести до мінімуму перебування на відкритому сонці або вплив ультрафіолетового опромінювання.

Відомо, що естрогени сприяють утворенню конкрементів у жовчовидільній системі. У деяких жінок виявляється схильність до розвитку захворювань жовчного міхура протягом періоду прийому естрогенів.

У рідкісних випадках після застосування гормональних речовин, таких як ті, що входять до складу Прогінова, спостерігалися доброякісні та, ще рідше, злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини призводили до загрозової для життя кровотечі у черевній порожнині.

Не було встановлено зв'язку між ЗГТ та розвитком артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про незначні підвищення артеріального тиску у жінок, які проходили ЗГТ, але клінічно значимі підвищення зустрічаються рідко. Однак, якщо в окремих випадках протягом ЗГТ реєструються стабільні високі цифри артеріального тиску, слід розглянути можливість припинення ЗГТ.

Ретельне спостереження необхідне за пацієнтками з нетяжкими порушеннями функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію, таку як синдром Дубіна-Джонсона або синдром Ротора, а також необхідно проводити періодичний контроль показників функції печінки. У разі погіршення показників функції печінки слід припинити ЗГТ.

Хоча ЗГТ може вплинути на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, загалом зміна терапії пацієнткам із цукровим діабетом, які проходять ЗГТ, не

потрібна. Але протягом ЗГТ необхідно проводити ретельний моніторинг стану здоров'я жінок, хворих на цукровий діабет.

У деяких пацієнток на фоні ЗГТ можуть з'явитися небажані прояви естрогенної стимуляції, наприклад аномальна маточна кровотеча. Часті або постійні маточні кровотечі протягом лікування є показанням для проведення комплексної оцінки стану ендометрія.

Фіброзні пухлини матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, лікування слід припинити.

Якщо протягом лікування спостерігається повторний розвиток ендометріозу, рекомендується припинити терапію.

Пацієнткам із пролактиновою необхідний ретельний медичний нагляд (включаючи періодичне визначення рівня пролактину).

У рідкісних випадках можуть виникати хлоазми, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам із схильністю до хлоазми слід уникати впливу сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання під час ЗГТ.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю. Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування препарату Прогінова, слід негайно припинити лікування.

Більшість доступних на даний момент епідеміологічних досліджень, які містять дані з випадкового ненавмисного впливу на плід естрогенів, не виявили тератогенного чи токсичного впливу на плід вказаних препаратів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не спостерігався.

Спосіб застосування та дози.

Для початку, а також продовження лікування постменопаузальних симптомів завжди слід призначати мінімально ефективне дозування на максимально короткий термін (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Загалом на початку лікування щодня слід приймати по 1 таблетці Прогінова.

Після 3 тижнів прийому необхідно зробити перерву щонайменше на 1 тиждень з метою уникнення значної гіперплазії ендометрія. Календарний блистер препарату Прогінова, що містить 21 таблетку, вкриту оболонкою, по 2 мг, полегшує для пацієнток процес лікування за вказаною схемою. Такий блистер забезпечує регулярність прийому та допомагає уникнути передозування.

Лікування жінок після гістеректомії та жінок у постменопаузальному періоді можна розпочинати у будь-який день.

У пацієнток, яким не проводили гістеректомію, лікування препаратом Прогінова слід комбінувати з прийомом монопрогестагену, показаним для такої клінічної ситуації, протягом щонайменше 12–14 днів на місяць або протягом 28-денного циклу. Дозування, характер і тривалість лікування визначають залежно від способу застосування прогестагену (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Для жінок з видаленою маткою додавання прогестагену не рекомендується, окрім випадків, коли діагностовано ендометріоз.

Якщо прийом таблетки пропущено, її не слід приймати додатково до наступної таблетки. Пропуск прийому таблетки підвищує імовірність появи виділень або уривчастих кровотеч.

Пацієнти літнього віку

Немає даних, що свідчать про потребу в корекції дози для пацієнтів літнього віку. При застосуванні жінкам віком від 65 років див. розділ «*Особливості застосування*».

Пацієнти з печінковою недостатністю

Застосування препарату Прогінова спеціально не вивчалось у пацієток з порушеннями функції печінки. Застосування препарату Прогінова протипоказане жінкам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Застосування Прогінова спеціально не вивчалось у пацієток з порушеннями функції нирок. Наявні дані не свідчать про потребу у корекції дози.

Спосіб застосування та тривалість прийому

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Бажано приймати препарат у той самий час кожного дня.

Тривалість лікування має визначати лікар.

Діти.

Препарат не показаний для застосування дітям та підліткам.

Передозування.

Симптоми передозування

Нудота, блювання, відчуття стиснення у грудній клітині, вагінальні кровотечі можуть бути ознаками передозування.

Лікування при передозуванні

При необхідності рекомендовано проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

У таблиці зазначені побічні реакції (ПР) за класами систем органів MedDRA (версія 8.1), про які повідомлялося під час застосування ЗГТ. Наведено терміни MedDRA, які найбільш чітко описують відповідні ПР. Синоніми та схожі стани не вказані, але, тим не менше, мають бути враховані.

Для визначення частоти ПР виділено наступні категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$), частота не визначена (частота не може бути визначена на основі наявних даних).

Додаткову інформацію див. також у розділі «Особливості застосування».

Органи та системи	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі ($< 1/1000$)
Імунні розлади		Реакції гіперчутливості	
Неврологічні розлади	Головний біль	Запаморочення, пригнічений настрій	Мігрень, відчуття пригніченості, зміна лібідо
З боку органів зору		Порушення зору	Непереносимість контактних лінз
З боку серцево-судинної системи		Посилене серцебиття	
З боку шлункового тракту	Нудота, біль у животі,	Диспептичні явища, підвищення апетиту	Метеоризм, блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж	Хлоазма, мультиформна еритема, вузлувата еритема, судинна пурпура, кропив'янка	Гірсутизм, акне, випадіння волосся
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			М'язові судоми
З боку репродуктивної системи та	Зміна характеру менструальних кровотеч, посилення	Біль у молочних залозах, відчуття їх напруженості	Дисменорея, зміна характеру вагінальних виділень,

Органи та системи	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі $< 1/1000$
молочних залоз	чи послаблення кров'янистих виділень, міжменструальні кровотечі у формі вагінальних виділень або переривчастих кровотеч (такі нерегулярні маткові кровотечі, як правило, невдовзі припиняються при тривалому лікуванні)		передменструальний синдром, збільшення молочних залоз
Загальні розлади та реакції у місці введення	Зміна маси тіла	Набряки, затримка води чи солей в організмі	Втома

У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Повідомляли також про наступні побічні реакції, пов'язані з лікуванням естрогенами: зміни толерантності до глюкози, зміни настрою, артеріальна гіпертензія, поява або загострення флебітів, відчуття здуття живота, діарея, порушення функції печінки, вагінальний кандидоз, надмірна секреція цервікального слизу, ектропіон, збільшення розмірів лейоміом матки, виділення з молочних залоз, носові кровотечі.

Рак молочної залози

Відповідно до ряду епідеміологічних досліджень та рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI серед жінок, які отримують або нещодавно отримували ЗГТ, ризик виявлення раку молочної залози значно підвищується по мірі продовження тривалості ЗГТ.

Відносно ЗГТ естрогенами, оцінки відносного ризику (ВР) (взяті з нового аналізу даних 51 епідеміологічного дослідження, в яких у 80 % жінок ЗГТ проводили монопрепаратами естрогенів) є подібними до оцінок епідеміологічного дослідження MWS – 1,35 (95 % ДІ 1,21-1,49) та 1,30 (95 % ДІ 1,21-1,40).

Відносно комбінованої ЗГТ естрогенами/прогестинами, чисельними епідеміологічними дослідженнями підтверджено підвищений загальний ризик раку молочної залози порівняно з монотерапією естрогенами.

Дослідженням MWS показано, що порівняно з жінками, які ніколи не отримували ЗГТ, прийом різних комбінацій естрогенів/прогестинів у якості ЗГТ підвищує ризик розвитку раку молочної залози (ВР = 2,00; 95 % ДІ 1,88-2,12) порівняно з монотерапією естрогенами (ВР = 1,30; 95 % ДІ 1,21-1,40) або прийомом тіболону (ВР = 1,45; 95 % ДІ 1,25-1,68).

У дослідженні WHI було визначено ВР - 1,24 (95 % ДІ 1,01-1,54) - через 5,6 років проведення ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та МПА (порівняно з плацебо для всіх жінок, які приймали участь у дослідженні).

Абсолютні ризики, розраховані на основі дослідження MWS та дослідження WHI, наведені нижче.

За даними дослідження MWS та на основі відомих середніх значень захворюваності на рак молочної залози в індустріальних країнах визначені наступні показники. Рак молочної залози діагностується у близько 32 на 1000 жінок, які не проходили ЗГТ у період між 50-им і 64-им роком життя. Серед 1000 жінок, які отримують або нещодавно отримували ЗГТ, було виявлено такі додаткові випадки за відповідний період:

для пацієнок, які отримували монотерапію естрогенами,
між 0 та 3 (оптимальний показник = 1,5) при прийомі протягом 5 років,
між 3 та 7 (оптимальний показник = 5) при прийомі протягом 10 років;

для пацієнок, які отримували ЗГТ комбінацією естрогенів/прогестинів,
між 5 та 7 (оптимальний показник = 6) при прийомі протягом 5 років,
між 18 та 20 (оптимальний показник = 19) при прийомі протягом 10 років.

Згідно з оцінками дослідження WHI при спостереженні за жінками у віці від 50 до 79 років, 8 додаткових випадків інвазивного раку молочної залози на 10000 жінок виявляють за кожен рік ЗГТ (кон'юговані еквінні естрогени/МПА) при розрахунку даних через 5,6 року терапії.

На основі поведених розрахунків за даними дослідження показано: серед 1000 жінок із групи плацебо буде діагностовано близько 16 випадків інвазивного раку молочної залози протягом наступних 5 років; серед 1000 жінок, які отримували ЗГТ комбінацією естрогенів/прогестинів (кон'юговані еквінні естрогени/МПА), кількість додаткових випадків становитиме між 0 та 9 (оптимальний показник = 4) за 5-річний період лікування.

Кількість додаткових випадків раку молочної залози серед жінок, які отримували ЗГТ, є схожою для всіх жінок з групи ЗГТ незалежно від віку, на початку якого було розпочато замісне лікування (проаналізовано віковий проміжок 45-65 років) (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Рак печінки

Після застосування стероїдних гормонів, подібних до того, що міститься у препараті Прогінова, у поодиноких випадках спостерігали доброякісні новоутворення в печінці, рідше – злаякісні, які іноді спричиняли внутрішньочеревні кровотечі, що становили загрозу життю. У разі наявності сильного болю в епігастральній ділянці, гепатомегалії або ознак внутрішньочеревної кровотечі, при проведенні диференційної діагностики слід розглядати можливість наявності новоутворень печінки.

Рак ендометрія

Серед жінок, які мають інтактну матку, ризик гіперплазії ендометрія та раку ендометрія підвищується по мірі збільшення тривалості монотерапії естрогенами. Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, оптимальний показник ризиків передбачає, що 5 з 1000 жінок, які не отримували ЗГТ, матимуть діагностований рак ендометрія у період від 50 до 65 років. Залежно від тривалості лікування та дози естрогену підвищення ризику раку ендометрія спостерігається у жінок, які отримували лише естрогени (від 2 до 12 випадків), порівняно з жінками, які не проходили таке лікування. Комбінація прогестинів з естрогенами суттєво знижує вказаний ризик.

Повідомлялося про інші побічні реакції у рамках лікування естрогенами/прогестинами:

- естрогензалежна доброякісна, а також злаякісна неоплазія, наприклад, рак ендометрія;
- венозна тромбоемболія (тромбози глибоких вен нижніх кінцівок та малого таза, а також тромбоемболія легеневої артерії, що розвиваються у пацієнок, які отримували ЗГТ, частіше, ніж у жінок, які не проходили таке лікування (детальну інформацію див. у розділах «*Протипоказання*», «*Особливості застосування*»);
- інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу;
- захворювання жовчного міхура;
- імовірна деменція (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Також повідомляли про наступні побічні реакції: порфірія, зниження толерантності до глюкози, тривожні/депресивні симптоми, хорея, жовчокам'яна хвороба, екзема, м'язові судоми, біль у нижніх кінцівках, цистит-подібні симптоми, збільшення розміру міоми матки, вагінальний кандидоз, ерозії шийки матки, нерегулярні кровотечі.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С, у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 21 таблетці, вкритій оболонкою, у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дельфарм Лілль С.А.С, Франція.
Delpharm Lille SAS, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Руе де Тауффлерс, З.І. де Раубаікс-Ест, 59390 Лус-Лез-Ланной, Франція.
Rue de Toufflers, Z.I. de Roubaix Est, 59390 Lys-Lez-Lannoy, France.

Заявник:

Алвоген ІПКo С.ар.л.
Alvogen ІРСo S.ar.l.

Місцезнаходження заявника.

5, Руе Хайєнхафф, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург
5, Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg, Luxembourg

Дата останнього перегляду. 31.03.2016