

15.01.2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОВЕРА®

Регистрационный номер: П N011853/01

Торговое наименование: Провера®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
медроксипрогестерон.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: медроксипрогестерона ацетат 500,0 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН 101) 222,0 мг, крахмал кукурузный 90,0 мг, желатин гидролизированный (Бико С) 47,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 46,3 мг, макрогол-400 (полиэтиленгликоль-400) 10,0 мг, натрия докузат (85%) с натрия бензоатом (15%) 4,63 мг, магния стеарат 4,63 мг.

Описание

Белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой “UPJOHN 717” на одной стороне (без насечки).

Фармакотерапевтическая группа: прогестаген.

Код АТХ: L02AB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Медроксипрогестерона ацетат (МПА), синтетическое производное прогестерона, относится к гестагенам (прогестинам), не обладающим эстрогенной активностью, и оказывает следующее фармакологическое действие на эндокринную систему:

- ингибирует секрецию гипофизарных гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ));

- снижает концентрации адренкортикотропного гормона (АКТГ) и гидрокортизона в плазме крови;
- подавляет функцию клеток Лейдига у мужчин и уменьшает концентрацию тестостерона в плазме крови;
- снижает концентрации эстрогенов в плазме крови (за счет ингибирования секреции ФСГ, а также ферментативной индукции печеночной редуктазы, что приводит к увеличению клиренса тестостерона и последующему уменьшению превращения андрогенов в эстрогены).

Противоопухолевое действие препарата в терапевтических дозах при лечении гормонально-зависимых злокачественных новообразований может быть связано с его влиянием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, рецепторы прогестинов и эстрогенов и метаболизм стероидов на клеточном уровне.

МПА, как и прогестерон, оказывает пирогенное действие. При очень высоких дозах, используемых для терапии некоторых видов рака (500 мг в сутки и выше), возможно развитие синдрома Иценко-Кушинга.

Фармакокинетика

После приема внутрь МПА быстро *всасывается* из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается примерно через 2-4 часа. Период полувыведения МПА составляет от 12 до 17 часов.

При одновременном *приеме пищи* биодоступность препарата увеличивается, при этом период полувыведения не изменяется.

Более 90% МПА находится в крови в *связанном с белками* состоянии (преимущественно с альбумином). МПА не связывается со специфическим глобулином, связывающим половые гормоны. Несвязанный МПА также обладает фармакологической активностью.

МПА в значительной степени *метаболизируется* с участием цитохрома P450 3A4 в микросомах печени путем гидроксирования с последующей конъюгацией. В настоящее время известно не менее 16 метаболитов МПА. Большая часть метаболитов *выводится* с мочой в виде глюкуронидов и лишь небольшая часть – в виде сульфатов.

МПА проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко.

Показания к применению

Дополнительное и паллиативное лечение: рак почки (рецидивирующий и метастатический), рак молочной железы (гормонозависимый, рецидивирующий, в постменопаузном периоде), рак эндометрия (в том числе метастазирующий), рак предстательной железы, раковая кахексия при запущенных опухолях различной локализации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к МПА или любому другому компоненту препарата.
- Вагинальное кровотечение.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тромбофлебит.
- Тромбоэмболические нарушения.
- Кровоизлияния в мозг.
- Начальные стадии рака молочной железы.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, гиперкальциемия, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма, сердечная или почечная недостаточность, сахарный диабет, депрессивные состояния.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, на состояние которых может неблагоприятно повлиять задержка жидкости в организме.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

МПА противопоказан при беременности.

Имеются сообщения о том, что при определенных условиях отмечается связь между внутриутробной экспозицией 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 беременности на фоне применения МПА развиваются редко.

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

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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует принимать, не разжевывая, запивая водой.

- Рак молочной железы: по 400-1500 мг/сутки.
- Рак эндометрия и рак почки: по 100-600 мг/сутки.
- Метастатический рак простаты: 100-500 мг/сутки.
- Синдром анорексии и кахексии: 1000 мг/сутки.

Лечение продолжают до тех пор, пока имеется положительный ответ на терапию.

Побочное действие

Все нежелательные реакции перечислены с распределением по классам и частоте: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($<1/1000$), частота неизвестна – невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных.

| Системно-органный класс | Нежелательные лекарственные реакции |
|---|---|
| <i>Нарушения со стороны системы кроветворения</i> | |
| Частота неизвестна | Увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов в плазме крови. |
| <i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i> | |
| Часто | Изменение массы тела. |
| Нечасто | Декомпенсация сахарного диабета, синдром Иценко-Кушинга (ожирение, лунообразное лицо, остеопороз, нарушение менструального цикла, стрии различной окраски, гирсутизм, отеки на нижних конечностях, снижение половой функции, гиперпигментация кожных покровов в местах трения, гипокалиемия). |
| Редко | Снижение толерантности к глюкозе. |
| Частота неизвестна | Глюкозурия, галакторея. |
| <i>Нарушения со стороны мочеполовой системы</i> | |
| Часто | Эректильная дисфункция. |
| Нечасто | Дисфункциональные маточные кровотечения (нерегулярные, обильные, скудные, мажущие), мастодиния, болезненность молочных или грудных желез, изменение либидо. |
| Частота неизвестна | Аменорея, продолжительная ановуляция, эрозии шейки матки, |

| | |
|--|---|
| | изменение выделений из влагалища, боли внизу живота, вагинит, повышенная чувствительность сосков молочных или грудных желез. |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | |
| Часто | Бессонница, головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тремор рук. |
| Нечасто | Эйфория, депрессия, судороги икроножных мышц по ночам. |
| Редко | Повышенная нервная возбудимость, сонливость. |
| Частота неизвестна | Спутанность сознания, снижение способности к концентрации внимания, реакции, подобные адренергическим, тонические или клонические судороги. |
| <i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i> | |
| Нечасто | Хроническая сердечная недостаточность, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии. |
| Редко | Инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболические нарушения, повышение артериального давления. |
| Частота неизвестна | Приступы сердцебиения, тахикардия, ощущение «приливов». |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i> | |
| Частота неизвестна | Диабетическая катаракта, зрительные нарушения, тромбоз сосудов сетчатки. |
| <i>Нарушения со стороны системы пищеварения</i> | |
| Часто | Запор, тошнота, рвота, повышение аппетита. |
| Нечасто | Диарея, сухость слизистой оболочки полости рта. |
| Редко | Желтуха. |
| Частота неизвестна | Нарушение функции печени, боли и дискомфорт в животе, метеоризм. |
| <i>Нарушения со стороны кожи и кожных придатков</i> | |
| Часто | Повышенная потливость. |
| Нечасто | Акне, гирсутизм. |
| Редко | Алоpecia, сыпь. |
| Частота неизвестна | Приобретенная липодистрофия*, крапивница, зуд. |
| <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> | |
| Нечасто | Спазм мышц |

| | |
|--|---|
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | |
| Нечасто | Ангионевротический отек. |
| Редко | Реакции гиперчувствительности. |
| Частота неизвестна | Анафилаксия и анафилактоидные реакции. |
| <i>Прочие</i> | |
| Часто | Реакции в месте инъекции* (изменение окраски кожи в месте инъекции, стерильный абсцесс), отеки/задержка жидкости в организме. |
| Нечасто | Боль в месте инъекции*, гиперкальциемия. |
| Редко | Недомогание, гипертермия. |
| Частота неизвестна | Боли в спине и суставах, атрофия в месте инъекции, образование углубления в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции. |

*Нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения препарата.

При применении препарата после его регистрации были зарегистрированы редкие случаи развития остеопороза, включая остеопоротические переломы костей.

Передозировка

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

В случаях передозировки следует прекратить применение препарата. Специфического лечения не требуется. Пероральные дозы до 3 г в сутки отличались хорошей переносимостью.

Лечение передозировки включает симптоматические и поддерживающие мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении аминоглутетимид может значительно снизить биодоступность препарата Провера® и тем самым снизить его эффективность.

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

Особые указания

Препарат применяется строго по назначению и под наблюдением врача.

- При возникновении дисфункциональных маточных кровотечений, следует обследовать пациентку с целью выяснения этиологии.
- При лечении пациентов, на состояние которых может неблагоприятно повлиять задержка жидкости в организме, необходимо проявлять осторожность.
- В период терапии препаратом Провера® необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, которые ранее лечились от депрессии.
- При лечении пациентов с сахарным диабетом, следует учитывать способность МПА снижать толерантность к глюкозе.
- При необходимости цитологического или гистологического исследования эндометрия или шейки матки следует предупредить патоморфолога о проводимой терапии препаратом 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 (ЛГ и ФСГ);
 - в) специфического глобулина, связывающего половые гормоны.
- У некоторых пациентов, принимающих МПА, выявлено подавление функции коры надпочечников (снижение концентрации АКТГ и гидрокортизона в плазме крови).
- При проведении метапиринового теста необходимо учитывать, что высокие дозы МПА, применяемые в онкологии, могут вызвать частичную надпочечниковую недостаточность (снижение ответа гипофизарно-надпочечниковой системы), поэтому перед введением метапирона необходимо проверить способность коры надпочечников отвечать на АКТГ.
- Следует прервать применение препарата и провести обследование при внезапной частичной или полной потере зрения, либо при развитии экзофтальма, двоении в глазах, приступах мигрени. При выявлении повреждения сосудов сетчатки или отека диска зрительного нерва лечение препаратом Провера® следует прекратить.
- Несмотря на то, что причинной зависимости между применением МПА и развитием тромбозомболических осложнений не выявлено, у пациентов с данными осложнениями в анамнезе или при возникновении их на фоне лечения не рекомендуется применение препарата Провера®.

- Влияние применения препарата в высоких дозах на плотность костной ткани (ПКТ) не изучалось. Снижение концентрации эстрогенов в плазме крови, вызванное применением препарата, приводит к снижению ПКТ у женщин перед наступлением менопаузы и может увеличить риск развития остеопороза в последующие годы жизни. Всем пациентам, применяющим препарат Провера[®], рекомендуется принимать препараты кальция и витамина D (при отсутствии противопоказаний), а при длительном применении – периодически измерять ПКТ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалась, однако необходимо учитывать, что Провера[®] может вызывать головокружение и нарушения зрения, в связи с чем, на фоне приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных действий.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

Срок годности

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

«Пфайзер Италия С.р.л.», Италия

Адрес: Локалита Марино дель Тронто, 63100 Асколи Пичено, Италия

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Пфайзер Инновации», РФ

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