

23.12.2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДЕПО-ПРОВЕРА®

Регистрационный номер: П N013671/01

Торговое название препарата: ДЕПО-ПРОВЕРА®

Международное непатентованное название: медроксипрогестерон.

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения.

Состав

Состав

1 мл суспензии содержит: действующее вещество медроксипрогестерона ацетат - 150 мг;
вспомогательные вещества: натрия хлорид 8,6 мг, метилпарагидроксибензоат 1,35 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,15 мг, полисорбат 80 2,4 мг, макрогол 3350 28,5 мг, натрия гидроксид (для доведения pH), хлористоводородная кислота (для доведения pH), вода для инъекций q.s. до 1 мл.

Описание

Суспензия белого цвета.

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 гормона (ФСГ));
- снижает концентрации адренокортикотропного 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 гормонозависимых злокачественных новообразований может быть связано с его влиянием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, рецепторы прогестин и эстрогенов и метаболизм половых гормонов на клеточном уровне.

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

Фармакокинетика

После внутримышечного (в/м) введения МПА его *высвобождение* происходит медленно, что обеспечивает создание низких, но постоянных концентраций МПА в плазме крови. Время достижения максимальной концентрации после в/м инъекции составляет около 4-20 дней. МПА может обнаруживаться в плазме крови даже спустя 7-9 месяцев после в/м инъекции. Более 90 % МПА находится в плазме крови в *связанном с белками* состоянии (преимущественно с альбумином). МПА не связывается со специфическим глобулином, связывающим половые гормоны. Несвязанный МПА также обладает фармакологической активностью.

Объем *распределения* составляет 20 ± 3 л. МПА проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.

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 *выводится* через кишечник путем билиарной секреции. Около 30 % от общей дозы *выводится* почками спустя 4 дня после в/м инъекции в виде глюкуронидов и лишь небольшая часть – в виде сульфатов.

Период полувыведения после в/м введения составляет 6 недель.

Показания к применению

- Рецидивы и/или метастазы рака молочной железы.
- Рецидивы и/или метастазы рака эндометрия.
- Рецидивы и/или метастазы рака почки.
- Метастатический рак простаты.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к МПА или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания (в течение первых 6 недель послеродового периода).
- Кровотечение из влагалища.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Применение инъекционной формы МПА противопоказано до наступления менархе.

С осторожностью

Тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения и инсульт (повышенный риск развития или в анамнезе), эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма, сердечная недостаточность, сахарный диабет, депрессивные состояния.

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

ДЕПО-ПРОВЕРА® вводится *внутримышечно*.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 500-1000 мг в сутки в течение 28 дней; затем переходят на поддерживающую дозу по 500 мг 2 раза в неделю. При появлении признаков прогрессирования лечение препаратом отменяют.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ И РАК ПОЧКИ: начальная доза 400-1000 мг в неделю; если в течение нескольких недель или месяцев наступило улучшение и достигнута стабилизация процесса, то возможен переход на поддерживающую терапию - 400 мг в месяц.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПРОСТАТЫ: начальная доза 500 мг 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, поддерживающая доза - по 500 мг 1 раз в неделю.

Применение при почечной недостаточности

В клинических исследованиях не было отмечено изменений фармакокинетики МПА у пациентов с почечной недостаточностью. Так как МПА выводится исключительно путем метаболизма в печени, у данной категории пациентов коррекции дозы не требуется.

Применение при нарушении функции печени

В клинических исследованиях не было отмечено изменений фармакокинетики МПА у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако так как МПА выводится путем метаболизма в печени, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью половые гормоны могут очень слабо метаболизироваться (см. раздел «Противопоказания»).

Непосредственно перед использованием флакон следует хорошо взболтать, чтобы вводимый препарат приобрел вид однородной суспензии.

Побочное действие

Все нежелательные реакции перечислены с распределением по классам и частоте: очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <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, симптомокомплекс 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, изменения 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	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 (уплотнение в месте инъекции, изменение окраски кожи в месте инъекции, стерильный абсцесс), отеки/задержка жидкости в организме.
Нечасто	Боль/повышенная чувствительность в месте инъекции, гиперкальциемия.
Редко	Недомогание, гипертермия.
Частота неизвестна	Стойкая атрофия в месте инъекции, образование углубления в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, боли в спине и суставах.

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 наблюдаются эффекты, присущие глюкокортикостероидам.

При случайной передозировке следует прекратить применение препарата. Специфического лечения не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

МПА *in vitro* метаболизируются преимущественно путем гидроксилирования посредством изофермента СУР3А4. Специальных исследований влияния ингибиторов или индукторов изофермента СУР3А4 на фармакокинетику МПА не проводилось. В связи с высокой вероятностью такого взаимодействия теоретически можно предположить влияние на эффективность МПА. Однако, клинические эффекты одновременного применения ингибиторов или индукторов изофермента СУР3А4 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.
- В период терапии препаратом ДЕПО-ПРОВЕРА® необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, которые ранее лечились от депрессии.
- При лечении больных 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 ДЕПО-ПРОВЕРА®.
- При проведении лабораторных исследований следует учитывать, что применение МПА может изменять концентрации следующих эндокринных биомаркеров:
 - а) стероидов в плазме крови и в моче (кортизола, эстрогенов, прегнандиола, прогестерона, тестостерона);
 - б) гонадотропинов в плазме крови и в моче (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 следует прекратить.
- Несмотря на то, что причинной зависимости между применением МПА и развитием тромбозомболических нарушений не выявлено, у пациентов с данными нарушениями в анамнезе или при возникновении их на фоне лечения не рекомендуется применение препарата ДЕПО-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 ДЕПО-ПРОВЕРА®, рекомендуется принимать препараты кальция и витамина D (при отсутствии противопоказаний), а при длительном применении – периодически измерять ПКТ.
- Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалась, однако необходимо учитывать, что ДЕПО-ПРОВЕРА® может вызывать головокружение и нарушения зрения, в связи с чем, на фоне приема препарата следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных действий.

Форма выпуска

Суспензия для внутримышечного введения, 150 мг/мл.

3,3 мл (500 мг действующего вещества) или 6,7 мл (1000 мг действующего вещества) во флаконе из прозрачного стекла, укупоренным пробкой из бутилкаучука, обкатанный алюминиевым колпачком, с пластмассовой съемной защитной крышкой.

1 флакон с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не хранить в холодильнике.

Флаконы нельзя хранить в перевернутом виде!

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности: 5 лет.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

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

Производитель

«Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В.», Бельгия.

Рийксвег 12, 2870 Пюрс, Бельгия.

Организация, принимающая претензии потребителей

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