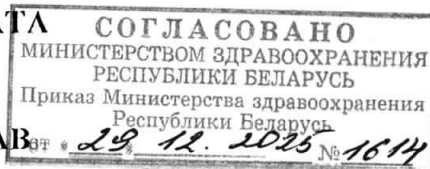


# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. **НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
ПРОГИНОВА, 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой



2. **КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 2,0 мг эстрадиола валерата.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат и сахараза.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые оболочкой

Круглые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета. Вид на изломе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — белая.

4. **КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

4.1 **Показания к применению**

- Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) при эстрогендефицитных симптомах у женщин в период перименопаузы и постменопаузы (по крайней мере не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации).
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, у которых повышен риск остеопоротических переломов и наблюдается переносимость или имеются противопоказания для применения других средств профилактики остеопороза. Опыт данного лечения у женщин старше 65 лет, ограничен.

4.2 **Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

Таблетку принимают целиком, запивая небольшим количеством жидкости.

Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. После каждого 21-дневного курса можно сделать перерыв в приеме препарата, обычно на неделю или меньше (*циклическая ГЗТ*), или продолжать принимать таблетки ежедневно (*непрерывная ГЗТ*). В последнем случае таблетки из новой упаковки начинают принимать сразу же после того, как закончились таблетки в предыдущей упаковке.

Комбинированная схема лечения

Женщинам с интактной маткой должен быть назначен прогестаген для предотвращения развития гиперплазии эндометрия, вызванной эстрогеном. Комбинированное лечение с использованием прогестагенов должно проводиться по следующему режиму дозирования:

- в случае *непрерывной ГЗТ* рекомендуют принимать прогестаген в течение как минимум 12-14 дней каждый месяц.
- в случае *циклической ГЗТ* прогестаген должен приниматься в течение как минимум 12-14 последних дней приема эстрадиола. Таким образом, не следует принимать никакие гормональные препараты в течение периода, свободного от приема лекарственного средства в каждом цикле.

В этих двух случаях могут наблюдаться кровотечения после прекращения приема прогестагена. Женщинам с удаленной маткой не рекомендован прием прогестагена за исключением случаев эндометриоза в анамнезе.

Необходимо проводить адекватный врачебный контроль состояния пациентки, чтобы обеспечить оптимальный режим дозирования при использовании комбинированной схемы лечения.

Дозировка определяется в каждом конкретном случае лечащим врачом в зависимости от клинической картины. Для начала или продолжения лечения по показанию эстрогендефицитных состояний, должна использоваться наименьшая эффективная доза в кратчайший возможный промежуток времени (см. раздел «Меры предосторожности»). Появление таких симптомов как чувство напряжения в молочных железах, чувство тревоги и повышенной раздражительности указывает на то, что подобранная доза слишком высока и требует коррекции.

Пациентки с аменореей или очень редкими менструациями, а также женщины в постменопаузе, могут начать комбинированную схему лечения (см. *комбинированная схема лечения*) в любое время, при условии исключения беременности.

При переходе с другого средства ГЗТ необходимо закончить текущий цикл этого препарата перед началом терапии препаратом Прогинова.

#### Прием пропущенных таблеток

Если женщина забыла принять таблетку, то ее необходимо принять в течение ближайших 12 часов после обычного времени приема. Если лечение прервано на более длительное время, возможно возникновение кровотечения.

#### Информация для особых групп пациентов

##### Дети и подростки

Лекарственное средство Прогинова не показано детям или подросткам.

##### Пожилые пациенты

Указания о коррекции дозы для пациентов пожилого возраста отсутствуют. Для женщин старше 65, см. раздел «Меры предосторожности».

##### Пациенты с нарушениями функции печени

Применение лекарственного средства Прогинова у пациенток с нарушениями функции печени не было в достаточной степени исследовано. Применение лекарственного средства Прогинова противопоказано при тяжелых заболеваниях печени (см. раздел «Противопоказания»).

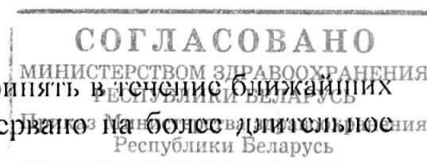
##### Пациенты с нарушениями функции почек

Применение лекарственного средства Прогинова у пациенток с нарушениями функции почек не было в достаточной степени исследовано. Указания о коррекции дозы для таких пациенток отсутствуют.

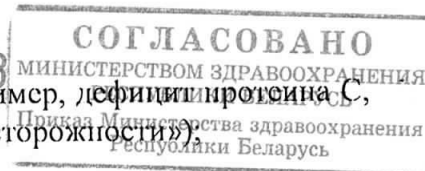
### **4.3 Противопоказания**

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) не должна применяться при одном из следующих состояний. В случае возникновения любого из следующих состояний при проведении ГЗТ прием лекарственного средства следует немедленно прекратить:

- беременность и период лактации;
- влагалищное кровотечение неясного происхождения;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли (например, рак эндометрия);
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- тяжелое заболевание печени;
- острая артериальная тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт);
- тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболические нарушения в настоящее время или в анамнезе;
- повышенный риск развития венозного или артериального тромбоза;
- выраженная гипертриглицеридемия;



- повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных компонентов лекарственного средства;
- неизлеченная гиперплазия эндометрия;
- диагностированные тромбофилические состояния (например, дефицит протейна С, протейна S или антипротейна) (см. раздел «Меры предосторожности»);
- порфирия.



#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При использовании по назначению для лечения симптомов менопаузы, должна быть назначена подходящая ГЗТ в случае, если имеющиеся симптомы влияют на качество жизни. Во всех случаях должна проводиться оценка соотношения «польза-риск» как минимум один раз в год. Применение ГЗТ может быть продолжено только если польза превышает возможный риск.

Доказательства существования рисков, связанных с ГЗТ в лечении женщин в пременопаузе, ограничены. По причине более низкого уровня абсолютного риска у более молодых женщин соотношение «польза-риск» может быть более благоприятным у таких пациенток, нежели у женщин постарше.

##### Клинический осмотр и наблюдения

До начала применения гормонозаместительной терапии (ГЗТ) важно провести полное клиническое и гинекологическое обследование (включая обзор личного и семейного анамнеза), обращая внимание на противопоказания и меры предосторожности. В ходе лечения должны постоянно проводиться обследования, их характер и частоту адаптируют под каждую отдельную пациентку. Пациентки должны быть проинформированы о видах осложнений со стороны молочных желез, которые могут возникать при лечении; информация о таких осложнениях должна быть доведена до сведения лечащего врача (см. подраздел ниже «Рак молочной железы»). Соответствующие обследования с использованием методов визуализации, такие как маммография, должны проводиться согласно действующим рекомендациям, и должны быть подобраны для каждой отдельной пациентки.

##### Осложнения, требующие врачебного наблюдения

Если любое из указанных осложнений проявляется, либо проявлялось ранее и/или обострилось в ходе беременности или более раннего лечения гормонопальными средствами, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением. Следующие осложнения могут появиться повторно либо обостриться в ходе лечения лекарственным средством Прогинова:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбоэмболических осложнений (указаны ниже);
- факторы риска эстрогензависимых опухолей, например, рак молочной железы у родственников 1-ой степени родства;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- диабет с или без сосудистых осложнений;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрени или сильные головные боли;
- системная красная волчанка;
- осложнения, предшествующие гиперплазии эндометрия (см. ниже);
- эпилепсия;
- астма;
- отосклероз;
- у женщин с последственным ангионевротическим отеком эстрогены могут провоцировать или обострять симптомы данного заболевания.

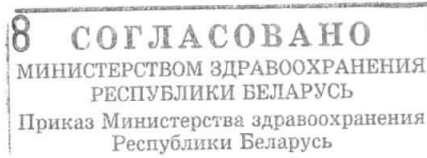
##### Немедленное прекращение лечения

Лечение должно быть прекращено немедленно при наступлении явлений, указанных в противопоказаниях, или в следующих случаях:

- желтуха или изменение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- необычная головная боль по типу мигрени;
- беременность.

НД РБ

40 - 2018



#### Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия

У женщин с интактной маткой риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия возрастает при длительной монотерапии эстрогенами. Повышение риска рака эндометрия было зарегистрировано у пациенток, принимающих только эстрогены, по сравнению с пациентками, которые никогда не принимали эстрогены, в 2-12 раз, в зависимости от длительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения лечения риск может оставаться повышенным на протяжении как минимум 10 лет.

У женщин, которые не подвергались удалению матки, совместный прием прогестерона в течение как минимум 12 дней в месяц в течение 28-дневного цикла или применение комбинированной терапии на основе эстрогена и прогестерона позволяет избежать увеличения риска, связанного с монотерапией эстрогенами.

Защитный эффект прогестерона в отношении эндометрия не был доказан при приеме эстрадиола в дозах более 2 мг в сутки внутрь и комбинированных оральных контрацептивов более 0,625 мг в сутки внутрь или при использовании пластыря, высвобождающего 50 мкг в сутки.

Могут наблюдаться маточные кровотечения и небольшие кровяные выделения в течение первых месяцев лечения. Нерегулярный менструальный цикл в течение многих месяцев после начала лечения или продолжение кровотечения после прекращения лечения могут стать причиной для установления основного заболевания. Может потребоваться проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественных патологий.

Стимуляция эстрогенами может привести к опухолевой или предопухолевой трансформации остаточных очагов эндометриоза. Комбинация прогестерона и эстрогена должна быть назначена в случае остаточных очагов эндометриоза у женщин, которым удалили матку вследствие эндометриоза.

#### Рак молочной железы

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении риска наступления рака молочной железы у женщин, использующих комбинацию эстроген-прогестерон, а также о потенциальном риске у пациенток, использующих монотерапию эстрогенами в качестве ГЗТ; данный риск повышается с увеличением длительности лечения.

#### Комбинированная терапия с использованием эстрогена и прогестерона

Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) и эпидемиологические исследования показали повышение риска появления рака молочной железы у женщин, принимавших комбинации эстрогена и прогестерона. Данное повышение риска становится значимым после трехлетнего использования (см. раздел «Побочное действие»).

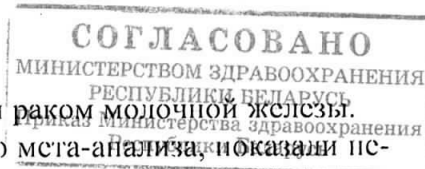
#### Монотерапия эстрогенами

Исследование WHI не обнаружило повышение риска развития рака молочной железы у женщин с удаленной маткой, которые в качестве ГЗТ использовали только эстрогены. Обсервационные исследования обнаружили незначительное повышение случаев обнаружения рака молочной железы, которое остается незначительным по сравнению с риском при использовании комбинированной терапии эстрогена и прогестерона (см. раздел «Побочное действие»).

Повышение риска становится очевидным после нескольких лет применения. Риск снижается с момента прекращения приема и постепенно пропадает спустя несколько лет (максимум через 5 лет).

ГЗТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

40 - 2018



### Рак яичников

Заболеваемость раком яичников намного ниже заболеваемости раком молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в ходе масштабного мета-анализа, показали значительное повышение риска у женщин, использовавших монотерапию эстрогенами или комбинацию эстроген-прогестагенов в качестве ГЗТ; данное увеличение наблюдается через пять лет после начала приема, после окончания приема риск постепенно снижается. Другие исследования, включая WHI, полагают, что имеется такой же или незначительно более низкий риск, который связан с использованием комбинированных средств ГЗТ (см. раздел «Побочное действие»).

### Венозная тромбоэмболия

Применение ГЗТ связано с 1,3-3-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия). Вероятность проявления данного осложнения наиболее высокая в течение первого года использования ГЗТ (см. раздел «Побочное действие»).

Пациентки с известными тромбоэмболическими нарушениями подвергаются повышенному риску венозной тромбоэмболии, и прием ГЗТ повышает данный риск. Поэтому средства ГЗТ противопоказаны у таких пациенток (см. раздел «Противопоказания»).

Факторами риска известных тромбоэмболических нарушений являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, сложное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), роды, послеродовой период, системная красная волчанка (LEI) и рак. С другой стороны, не существует единого мнения о возможной роли варикоза в развитии венозной тромбоэмболии.

Как и у других пациенток в постоперационном периоде должны соблюдаться обычные профилактические меры для предотвращения венозной тромбоэмболии после операционного вмешательства. В случае продолжительной иммобилизации, вызванной плановой операцией, рекомендуют предварительное прерывание лечения за 4-6 недель до вмешательства. Терапию необходимо продолжить только после того, как будет восстановлена нормальная подвижность.

Женщинам, у которых не наблюдалось венозной тромбоэмболии, но у которых родственники первой степени родства страдали венозной тромбоэмболией в молодом возрасте, могут быть предложены исследования, которые помогут определить пределы нарушений (только некоторые тромбофилические нарушения могут быть обнаружены с использованием таких исследований). Если тромбофилические состояния, проявляющиеся в виде тромбоза, обнаружены в семейном анамнезе или если нарушения являются «тяжелыми» (например, дефицит антифактора, протромбина S, протромбина C или сочетание факторов), использование ГЗТ противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

У женщин, принимавших длительное время антикоагулянты, соотношение «польза-риск» должно быть установлено с осторожностью.

Появление тромбоэмболических нарушений требует прекращения использования ГЗТ. В случае проявления симптомов тромбоза, таких как болезненный отек ноги, резкие боли в области груди или затрудненное дыхание, необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

### Ишемическая болезнь сердца

Отсутствуют данные контролируемых рандомизированных исследований, которые показали бы защитные свойства совместного приема эстрогенов и прогестагенов или монотерапии эстрогенами от инфаркта миокарда у женщин с или без ранее развившейся ишемической болезни сердца.

Комбинированная терапия с использованием эстрогена и прогестерона, относительно безопасна, но все же увеличивает риск ишемической болезни сердца незначительно. Ввиду того, что абсолютный базовый риск ишемической болезни сердца сильно зависит от возраста, количество дополнительных случаев ишемической болезни сердца, вызванной комбинацией эстрогена и прогестерона, очень низкое у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, но увеличивается с возрастом.

Монотерапия эстрогенами: контролируемые рандомизированные исследования не продемонстрировали повышения риска ишемической болезни у женщин с удаленной маткой, которые использовали монотерапию эстрогенами.

#### Ишемические инсульты

Использование комбинированной терапии с эстрогеном и прогестероном или монотерапии эстрогенами связано с увеличением риска развития ишемического инсульта до 1,5 раз. Относительный риск не меняется с возрастом или со времени наступления менопаузы. Однако, так как абсолютный базисный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск возникновения инсульта у женщин, использующих ГЗТ, будет увеличиваться с возрастом (см раздел «Побочное действие»).

#### Другие меры предосторожности

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и, следовательно, следует тщательно контролировать пациенток с сердечной или почечной дисфункцией. Пациентки с терминальной стадией почечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением по причине возможного увеличения уровней активного циркулирующего активного вещества лекарственного средства Прогинова.
- Женщины с уже существующей гипертриглицеридемией требуют тщательного наблюдения во время применения ГЗТ. Были зарегистрированы редкие случаи значительного увеличения уровней триглицеридов в плазме крови при приеме эстрогенов.
- В ходе лечения эстрогенами наблюдается увеличение уровня ТСГ (тироксинсвязывающего глобулина) в плазме крови. Это приводит к увеличению общего содержания гормонов щитовидной железы в плазме крови, измеряемых по РВТ (йоду, связанному с белками) и общего содержания Т4 (измеряемого колоночным или радиоиммунологическим методом) и общего содержания Т3 (измеряемого радиоиммунологическим методом). Фиксация Т3 на носители снижается, что отражается в увеличении показателя ТСГ. Концентрации фракций свободных Т4 и Т3 остаются неизменными. Содержание в плазме крови других связывающих белков, таких как КСГ (кортикостероид-связывающий глобулин) и ГСПП (глобулин, связывающий половые гормоны) может увеличиваться, что в свою очередь, приводит к увеличению уровня кортикостероидов и половых гормонов. Концентрации фракций свободных или активных гормонов не изменяются. Содержание других белков плазмы могут быть увеличены (ангиотензиногена / субстрата ренина, альфа-1-аггитринина, церулоплазмينا).
- Использование ГЗТ не улучшает когнитивные функции. Данные свидетельствуют о том, что риск возможного развития деменции увеличивается у женщин, которые используют комбинированную терапию на основе эстрогена и прогестерона или монотерапию эстрогенами в качестве ГЗТ, лишь после 65 лет.
- Тщательное медицинское наблюдение (с регулярным измерением уровней пролактина), необходимо для пациенток с пролактиномой.
- Хлоазма может возникать в особенности у тех женщин, у которых отмечалась таковая во время беременности (хлоазма беременных). Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать воздействия солнца или ультрафиолета во время использования ГЗТ.
- Это лекарственное средство содержит лактозу. Его использование не рекомендуется пациенткам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Ланга или мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкое наследственное заболевание).

- Это лекарственное средство содержит сахарозу. Оно не рекомендуется для использования пациентам с переносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы и галактозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы.

Лекарственное средство Прогинова применяют с осторожностью при следующих состояниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестагическая желтуха или холестагический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет (см. «Меры предосторожности»).

#### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Примечание: для определения потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства для установления возможных взаимодействий.

##### Влияние других лекарственных средств на лекарственное средство Прогинова

Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции фермента), например: метаболизм эстрогенов может быть увеличен при приеме сопутствующих лекарственных средств, содержащих индукторы ферментов, в частности изоферментов цитохрома P450, таких как противосудорожные средства (например, барбитураты, фенитоин, примидон, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные средства (например, рифампицин, рифабутин, пезивирин, эфавиренц); метаболизм потенциально может быть увеличен при приеме таких лекарственных средств, как фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum Perforatum*).

Повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению терапевтического эффекта и изменениям профиля маточного кровотечения.

Индукцию ферментов можно наблюдать с первых дней лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается через несколько недель. Индукция ферментов может сохраняться еще примерно 4 недели после прекращения лечения.

Клинический мониторинг и возможная коррекция режима ГЗГ рекомендуется во время и после лечения индукторами ферментов.

##### Вещества с различным воздействием на клиренс половых гормонов

Одновременное применение половых гормонов с различными комбинациями ингибиторов ВИЧ-протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами ВІС, может привести к увеличению или уменьшению концентраций эстрогенов в плазме крови. В некоторых случаях сам по себе эффект этих изменений может иметь значительные последствия.

Поэтому следует проанализировать инструкцию по медицинскому применению (краткую характеристику продукта) для любого совместно назначенного лекарственного средства для лечения ВИЧ/ВІС для выявления потенциальных взаимодействий и возможных рекомендаций.

##### Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Мощные и умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как противогрибковые средства – азолы (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), веранамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейнфрутовый сок – могут вызывать повышение уровня эстрогена в плазме крови.

##### Другие взаимодействия

###### Биологические исследования

Применение половых стероидов может изменить результаты некоторых лабораторных тестов, таких как функциональные показатели работы печени, цитовидной железы, надпочечников и почек; уровень белков в плазме крови (белки-переносчики), таких как белок-переносчик кортикостероидов; липидные фракции/липопротеинов, показатели сахарного обмена,

показатели коагуляции и фибринолиза. Значения обычно остаются в пределах нормальных лабораторных значений. Для получения дополнительной информации см. раздел «Меры предосторожности».

НД РБ  
40 - 2018

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### 4.6 Фертильные, беременность и лактация

Лекарственное средство Прогинова противопоказано к применению при беременности и в период лактации (см. раздел «Противопоказания»). Если беременность выявляется во время приема лекарственного средства Прогинова, прием следует прекратить.

Расширенные эпидемиологические исследования с применением половых стероидов в качестве метода контрацепции и заместительной гормональной терапии не указывают на наличие повышенного риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, принимающих подобные гормоны до беременности. Терапевтического действия препаратов для ГЗТ при их случайном приеме во время беременности выявлено не было. Небольшое количество половых гормонов может выделяться с грудным молоком.

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

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами не обнаружено.

#### 4.8 Нежелательные реакции

Серьезные нежелательные эффекты, связанные с использованием заместительной гормональной терапии, перечислены в разделе «Меры предосторожности».

В таблице ниже представлены нежелательные эффекты, о которых сообщили пользователи заместительной гормональной терапии, классифицированные по системно-органным классам (MedDRA).

Используется термин MedDRA, наиболее подходящий для описания каждой реакции и ее синонимов, а также связанные с ними условия.

| Системно-органный класс                    | Часто<br>(≥1/100, по <1/10) | Печасто<br>(≥1/1 000, по <1/100)    | Редко<br>(≥1/10 000, по <1/1 000)                                                                  |
|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                         |                             | вагинит / вагинальный кандидоз      |                                                                                                    |
| Нарушения со стороны иммунной системы      |                             | реакции гиперчувствительности       | анафилактические реакции (у женщин с ранее проявившейся ранее проявившейся аллергической реакцией) |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания | набор или потеря веса       |                                     | переносимость глюкозы                                                                              |
| Психические нарушения                      |                             | депрессия, аффективные расстройства | тревога, усиление или снижение либидо                                                              |
| Нарушения со стороны нервной системы       | головные боли               | головокружение                      | мигрени, обострение эпилепсии                                                                      |
| Нарушения со стороны органа зрения         |                             | нарушение зрения                    | переносимость контактных линз                                                                      |

|                                                                 |                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны сердца                                     |                                                                                                                               | сердечно-сосудистые                                                                                       | СОГЛАСОВАНО<br>МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ<br>РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ<br>Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь |
| Нарушения со стороны сосудов                                    | 40 - 2018                                                                                                                     | венозная тромбозно-эмболическая болезнь                                                                   | гипертоническая болезнь                                                                                                        |
| Желудочно-кишечные нарушения                                    | боль в области живота, тошнота                                                                                                | диспепсия                                                                                                 | метеоризм, рвота                                                                                                               |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              |                                                                                                                               |                                                                                                           | отклонения показателей функции печени                                                                                          |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | сыпь, зуд                                                                                                                     | узловая эритема, крапивница                                                                               | гирсутизм, акне, обесцвечивание кожи                                                                                           |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани |                                                                                                                               |                                                                                                           | мышечные судороги                                                                                                              |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    | вагинальные/маточные кровотечения, кровяные выделения, менопауза, гиперплазия эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности») | напряжение и боли в груди, доброкачественная опухоль молочной железы, увеличение размеров лейомиомы матки | дисменорея, влагалищные выделения, предменструальный синдром, гипертрофия молочной железы, галакторея                          |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      |                                                                                                                               | отек                                                                                                      | утомляемость                                                                                                                   |

#### Риск рака молочной железы

- Сообщалось о 2-кратном увеличении риска рака молочной железы у женщин, которые использовали комбинированную терапию на основе эстрогена и прогестерона более 5 лет.
- Увеличение риска значительно ниже среди пациенток, принимавших только эстрогены, по сравнению с пациентками, принимавшими комбинацию эстрогенов и прогестерона.
- Уровень риска зависит от продолжительности лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Результаты крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (исследование WHI) и крупнейшего эпидемиологического исследования (MWS) представлены ниже.

#### **Исследование миллиона женщин - Оценка дополнительного риска рака молочной железы после 5 лет лечения**

| Возраст (лет)                                                                                                      | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, не использующих ГЗТ в течение 5 лет * | Относительный риск <sup>#</sup> (95% ДИ) | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, использующих ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Монотерапия эстрогенами</b>                                                                                     |                                                                                         |                                          |                                                                                             |
| 50-65                                                                                                              | 9-12                                                                                    | 1,2                                      | 1-2 (0-3)                                                                                   |
| <b>Комбинация эстрогена и прогестерона</b>                                                                         |                                                                                         |                                          |                                                                                             |
| 50-65                                                                                                              | 9-12                                                                                    | 1,7                                      | 6 (5-7)                                                                                     |
| * Производится из базовых показателей заболеваемости в развитых странах                                            |                                                                                         |                                          |                                                                                             |
| <sup>#</sup> Общий относительный риск. Риск не является постоянным, но увеличивается с продолжительностью лечения. |                                                                                         |                                          |                                                                                             |

ДИ — доверительный интервал

Примечание. поскольку базовая частота рака молочной железы отличается в странах ВЭС, число дополнительных случаев рака молочной железы будет изменяться пропорционально.

НД РБ

40 - 2018

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Республики Беларусь

#### Исследование WHI в США - Дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет лечения

| Возраст (лет)                                                                                                                                                                                                                    | Заболеваемость на 1000 человек в группе плацебо в течение 5 лет | Относительный риск (95% ДИ) | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, использующих ГЗГ в течение 5 лет (95% ДИ) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Только эстрогены (комбинированные оральные эстрогены)                                                                                                                                                                            |                                                                 |                             |                                                                                             |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                            | 21                                                              | 0,8 (0,7-1,0)               | -4 (-6-0)*                                                                                  |
| Комбинация эстрогена и прогестерона (CEE + MPA) #                                                                                                                                                                                |                                                                 |                             |                                                                                             |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                            | 17                                                              | 1,2 (1,0-1,5)               | +4 (0-9)                                                                                    |
| * Исследование WHI у женщин с удаленной маткой, у которых не было повышенного риска рака молочной железы                                                                                                                         |                                                                 |                             |                                                                                             |
| # Когда анализ был ограничен женщинами, которые не использовали ГЗГ до начала исследования, никакого увеличения риска не наблюдалось в течение первых 5 лет лечения: через 5 лет риск был выше чем у женщин, не принимавших ГЗГ. |                                                                 |                             |                                                                                             |

#### Риск рака эндометрия

##### Женщины в менопаузе с интактной маткой

Риск развития рака эндометрия составляет приблизительно 5 случаев на 1000 женщин с интактной маткой, которые не используют ГЗГ. У женщин с интактной маткой использование монотерапии эстрогенами в качестве ГЗГ не рекомендуется по причине повышенного риска развития рака эндометрия (см. раздел «Меры предосторожности»).

В эпидемиологических исследованиях повышенный риск развития рака эндометрия зависел от продолжительности лечения эстрогеном и его дозы и варьировался в пределах от 5 до 55 случаев, диагностированных на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестерона к эстрогену в течение как минимум 12 дней за цикл помогает предотвратить увеличение этого риска. В исследовании MWS пятилетнее использование комбинированной ГЗГ (циклической или непрерывной) не увеличивало риск развития рака эндометрия (RR = 1,0 (0,8-1,2)).

#### Риск рака яичников

Использование монотерапии эстрогенами или комбинации эстрогена и прогестерона в качестве ГЗГ связано с небольшим увеличением риска диагностированного рака яичников (см. раздел «Меры предосторожности»).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск развития рака яичников у женщин, которые используют ГЗГ в текущее время, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали ГЗГ (RR 1,43, 95% ДИ (1,31-1,56)). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, прием ГЗГ в течение пяти лет приводит к увеличению риска еще на один дополнительный случай среди 2000 пользователей. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимают ГЗГ, рак яичников диагностируется примерно у двух женщин из 2000 в течение пяти лет.

#### Риск венозной тромбоэмболии

Прим ГЗГ связан с 1,3-3-кратным увеличением относительного риска тромбоэмболических нарушений, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Вероятность проявления данного нарушения наиболее высокая в течение первого года использования ГЗГ (см. раздел «Меры предосторожности»). Результаты исследования WHI представлены ниже:

НД РБ  
40-2018

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ здравоохранения  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Исследование WHI - дополнительный риск тромбозмболических нарушений за 5 лет лечения.**

| Возраст (лет)                                   | Заболеваемость на 1000 человек в группе плацебо в течение 5 лет | Относительный риск (95% ДИ) | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, использующих ГЗТ в течение 5 лет (95% ДИ) |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Монотерапия эстрогенами, перорально*            |                                                                 |                             |                                                                                             |
| 50-59                                           | 7                                                               | 1,2 (0,6-2,4)               | 1 (-3 -10)                                                                                  |
| Комбинация эстрогена и прогестерона, перорально |                                                                 |                             |                                                                                             |
| 50-59                                           | 4                                                               | 2,3 (1,2-4,3)               | 5 (1 - 13)                                                                                  |

\* Исследование у женщин с интактной маткой

Риск развития ишемической болезни сердца

Риск развития ишемической болезни сердца незначительно повышается у пациенток старше 60 лет, принимающих комбинацию эстроген-прогестерона в качестве ГЗТ (см. раздел «Меры предосторожности»).

Риск ишемического инсульта

Использование монотерапии эстрогенами или комбинации эстроген-прогестерона в качестве ГЗТ связано с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта не повышался при использовании ГЗТ.

**Исследование WHI – обобщенные данные – дополнительный риск ишемического инсульта\* за 5 лет лечения**

| Возраст (лет) | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет | Относительный риск (95% ДИ) | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, использующих ГЗТ |
|---------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 50-59         | 8                                                              | 1,3 (1,1-1,6)               | 3 (1-5)                                                            |

\* Не проводилось разграничение между ишемическим или геморрагическим инсультом.

Сообщалось о следующих побочных реакциях, которые рассматриваются как классовые эффекты при лечении комбинацией эстрогена и прогестерона:

- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема;
- сосудистая пурпура;
- возможна деменция в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Меры предосторожности»).

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29, факс: +375(17) 242 00 29

Эл. почта: [repl@rceth.by](mailto:repl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)

<http://www.rceth.by>

#### 4.9 Передозировка

При передозировке может развиваться тошнота и рвота, а у отдельных женщин может развиваться кровотечение отмены. Специфические антитоксические средства отсутствуют.

НД РБ

4 0 2018

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Естественные и полусинтетические эстрогены, простые, код АТХ: G03CA03

Лекарственное средство Прогинова содержит эстрадиола валерат (эстроген), предшественник естественного 17 $\beta$ -эстрадиола человека.

Во время применения лекарственного средства Прогинова не учитывается овуляция, и прием почти не оказывает влияния на эндогенную выработку гормонов.

С началом климактерического периода снижается и постепенно прекращается синтез эстрадиола в яичниках, что может привести к нарушению терморегуляции, являющейся причиной появления приливов жара, нарушений сна и чрезмерного потоотделения, атрофических изменений урогенитального тракта с симптомами сухости слизистой оболочки влагалища, диспареунии и поддержания мочи. Менее специфичные симптомы, такие как стенокардия, учащенное сердцебиение, раздражительность, перевозбуждение, упадок сил и снижение способности к концентрации, ослабление памяти, снижение либидо, боль в мышцах и суставах также являются составляющими климактерического синдрома. Гормонотерапия (ГТ) минимизирует многие из этих симптомов недостаточности эстрадиола у женщин в период менопаузы.

ГТ с соответствующей дозой эстрогена, как в лекарственном средстве Прогинова, снижает резорбцию костей и задерживает потерю костной массы в постменопаузе. При прекращении ГТ масса костной ткани снижается со скоростью, сопоставимой той, которая отмечалась в ближайший постменопаузальный период. Нет достоверных данных, подтверждающих, что ГТ восстанавливает массу костной ткани до уровней, зарегистрированных перед началом менопаузального периода. ГТ также оказывает положительное влияние на содержание коллагена в коже и плотность кожи и задерживает процесс образования морщин.

ГТ изменяет липидный профиль, при этом снижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП и повышает уровень холестерина ЛПВП и триглицеридов. Включение прогестерона в схему терапии может в некоторой степени влиять на процессы метаболизма.

Для женщин с не удаленной маткой рекомендуется включение прогестерона в режим заместительной терапии эстрогеном, который содержится в лекарственном средстве Прогинова, как минимум на 10 дней в каждом цикле. Это снижает риск развития гиперплазии эндометрия и имеющийся риск развития аденокарциномы. Включение прогестерона в режим заместительной терапии эстрогеном не снижает эффективность эстрогена.

Результаты обсервационных исследований, а также исследования, проводимого под эгидой Инициативы по охране здоровья женщин (WHI), при применении комбинации конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) и мидоксипрогестерона ацетата (МПА) позволяют предположить, что уровень заболеваемости раком толстой кишки у женщин, получавших ГТ в постменопаузальный период, снижается. В ходе исследования под эгидой WHI, при монотерапии конъюгированными лошадиными эстрогенами снижения риска развития данной патологии выявлено не было. Неизвестно, распространяется ли это на другие лекарственные средства для ГТ.

#### 5.2 Фармакокинетические свойства

##### Всасывание

Эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. В процессе всасывания и первого прохождения через печень сложное эфирное соединение лекарственного вещества расщепляется с образованием эстрадиола и валерьяновой кислоты. Одновременно эстрадиол

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

метаболизируется в эстрон, эстриол и эстропа сульфат. Только около 3% эстрадиола становятся биодоступными после перорального приема эстрадиола валерата. Употребление пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.

#### Распределение

Максимальная концентрация эстрадиола в сыворотке крови равна примерно 15 нг/мл (или 30 нг/мл) и обычно достигается через 4–9 ч после приема таблетки. На протяжении суток после приема таблетки уровень эстрадиола в сыворотке крови снижается до 8 нг/мл (или 15 нг/мл). Эстрадиол связывается с альбумином сыворотки крови и глобулином, связывающим половые стероиды (SHBG). В виде свободного стероида циркулирует около 1–1,5% эстрадиола, 30–40% связано с глобулином, связывающим половые стероиды.

Каждый объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет около 1 л/кг.

#### Метаболизм

Метаболизм экзогенно введенного эстрадиола валерата происходит по схеме биопревращения эндогенного эстрадиола. Эстрадиол в основном метаболизируется в печени, но также и вне ее границ, например, в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Процессы метаболизма включают образование эстропа, эстриола, катехолэстрогенов, сульфатов и глюкуроновых конъюгатов этих соединений, не имеющих эстрогенной активности.

#### Выведение

После однократного внутривенного введения скорость общего клиренса эстрадиола из сыворотки 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. Метаболиты эстрадиола в основном выводятся с мочой в виде сульфатов и глюконидов.

#### Равновесные концентрации

После многократного приема лекарственного средства наблюдаются уровни эстрадиола в сыворотке крови в 2 раза выше по сравнению с применением однократной дозы. В среднем концентрация эстрадиола варьирует от 15 (или 30 нг/мл) (минимальный уровень) до 30 (или 60 нг/мл) (максимальный уровень). Эстрон, как менее эстрогенный метаболит достигает в 8 раз выше концентрации в сыворотке крови, эстропа сульфат — в 150 раз. После окончания приема лекарственного средства уровни эстрадиола и эстропа, отмечаемые до начала лечения, восстанавливаются уже в течение последующих 2–3 дней.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Лактоза моногидрат,  
кукурузный крахмал,  
повидон K25,  
тальк,  
магния стеарат,  
сахароза,  
повидон K90,  
макрогол 6000,  
кальция карбонат,  
воск монггангликолиевый.

### **6.2 Несовместимость**

Не установлено.

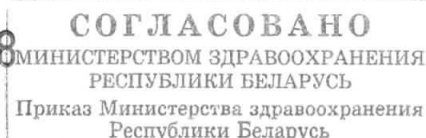
### **6.3 Срок годности**

5 лет.

**6.4 Особые меры предосторожности при применении**

Не применимо

40 - 2018



**6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 21 таблетке в блистере из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Не применимо

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Болгария

СОФАРМА АО

Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария / 16 Iliensko Shosse Str., Sofia 1220, Bulgaria

Тел.: +359 02 81 34 200

Адрес электронной почты: mail@sopharma.bg

**7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО Софарма (Республика Болгария) в Республике Беларусь,  
220005, г. Минск, пр-т Победителей, 7а, офис 33

Тел./Факс: +375 17 242-82-92

Адрес электронной почты: info@sopharmagroup.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

**10. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА**