

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Провера, 500 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит:

действующее вещество: медроксипрогестерона ацетат 500 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия бензоат.



Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание:

Провера 500 мг - продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета с маркировкой "UPJOHN 717" на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Провера показан к применению у взрослых по следующим показаниям: карцинома молочной железы, эндометрия, предстательной железы и почек.

Синдром анорексии и кахексии у больных с распространенными злокачественными новообразованиями и СПИДом.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Доза препарата, как правило, составляет от 100 до 1000 мг в сутки (более высокие суточные дозы могут быть разделены на 2 - 3 приема). Низкие дозы препарата обычно используются при карциноме эндометрия, более высокие - при распространенной и метастатической карциноме молочной железы.

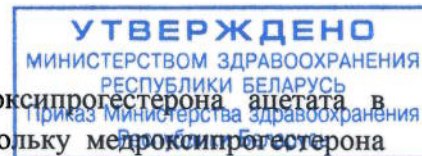
Синдром анорексии и кахексии у больных с распространенными злокачественными опухолями и СПИДом: 1000 мг в сутки в один или два приема.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата в клинических исследованиях не оценивалось. Однако, медроксипрогестерона ацетат практически полностью выводится путем метаболических преобразований в печени, а стероидные гормоны могут плохо метаболизироваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата в клинических исследованиях не оценивалось. Однако, поскольку медроксипрогестерона ацетат практически полностью выводится путем метаболических преобразований в печени, то коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.



Дети

Препарат Провера не показан к применению у детей. Исследования применения препарата в детской популяции не проводились.

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Прием медроксипрогестерона ацетата (МПА) противопоказан у пациентов со следующими состояниями:

- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- подтвержденная или предполагаемая беременность;
- неуточненное маточное кровотечение;
- предполагаемая карцинома молочной железы или начальные стадии рака молочной железы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

- При возникновении аномального влагалищного кровотечения в ходе терапии МПА следует провести соответствующее обследование.
- Поскольку при приеме МПА может наблюдаться задержка некоторого количества жидкости в организме, следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с заболеваниями, течение которых может ухудшиться под воздействием этого фактора.
- В ходе терапии МПА необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, в анамнезе которых имеются указания на терапию по поводу депрессивных состояний.

- У некоторых пациентов, получающих МПА, может снижаться толерантность к глюкозе. При лечении пациентов с сахарным диабетом необходим тщательный контроль их состояния.

- Если на фоне лечения МПА проводят патогистологическое исследование эндометрия или шейки матки, необходимо предупредить патоморфолога (лабораторию) о проводимой терапии.



- При проведении лабораторных исследований лечащему врачу / лаборатории следует учитывать, что применение медроксипрогестерона может снижать уровни следующих эндокринных биомаркеров:

- а. стероидов в плазме крови и в моче (например, кортизола, эстрогена, прегнандиола, прогестерона и тестостерона);
- б. гонадотропина в плазме крови и в моче (например, ЛГ и ФСГ);
- с. глобулина, связывающего половые гормоны.

- При внезапной частичной или полной потере зрения, либо при внезапном развитии экзофтальма, диплопии, приступах мигрени возобновление терапии возможно лишь только после проведения офтальмологического обследования. При выявлении отека диска зрительного нерва или повреждения сосудов сетчатки лечение МПА следует отменить.

- Несмотря на то, что причинно-следственной взаимосвязи между применением МПА и развитием тромботических или тромбоэмболических нарушений выявлено не было, его не следует применять у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) в анамнезе. При возникновении ВТЭ на фоне лечения МПА следует прекратить прием препарата.

- Прием МПА может сопровождаться развитием кушингоида.

- У некоторых пациентов, принимающих МПА, может подавляться функция коры надпочечников. МПА может снижать концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гидрокортизона в крови.

При проведении метирапонового теста врач/лаборатория должны учитывать, что помимо влияния на эндокринные биомаркеры, приведенные в 4.4, МПА, применяемый в онкологии, может также вызвать частичную надпочечниковую недостаточность (снижение ответа гипофизарно-адреналовой системы). Поэтому, перед введением метирапона необходимо проверить способность коры надпочечников отвечать на АКТГ.

- Применение медроксипрогестерона у пациентов с метастазами в костную ткань может сопровождаться гиперкальциемией.

- Почечная недостаточность.

- Печеночная недостаточность (см. раздел 4.3).

Потеря минеральной плотности костной ткани

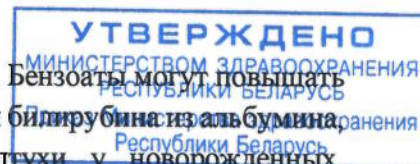
Исследования влияния перорального приема МПА (например, по онкологическим показаниям) на минеральную плотность костной ткани не проводились.

Рекомендуется всем пациентам употреблять в достаточном количестве кальций и витамин D.

У пациентов, длительно применяющих медроксипрогестерона ацетат, необходимо проведение оценки минеральной плотности костной ткани.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Провера, 500 мг, содержит бензоат натрия (см. раздел 2). Бензоаты могут повышать уровень неконъюгированного билирубина посредством замещения билирубина из альбумина, что может приводить к повышению частоты развития желтухи у новорожденных. Гипербилирубинемия новорожденных может приводить к развитию ядерной желтухи (отложение неконъюгированного билирубина в тканях головного мозга) и энцефалопатии. Тем не менее, этот лекарственный препарат не показан для применения у детей и данное предупреждение приведено с целью полноты информации. Препарат Провера, 500 мг, содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Препарат Провера может использоваться совместно с другими методами терапии опухолевых заболеваний (химиотерапия, лучевая терапия).

При совместном применении аминоклутетимид может значительно снижать биодоступность препарата Провера.

Пациенты, принимающие препарат Провера в больших дозах, должны быть предупреждены о возможности снижения его эффективности при одновременном приеме аминоклутетимида. МПА метаболизируется *in vitro*, главным образом, путем гидроксилирования при участии изофермента CYP3A4. Исследования специфического взаимодействия лекарственных средств для оценки клинических эффектов индукторов или ингибиторов CYP3A4 на МПА не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация**Беременность**

Прием МПА противопоказан во время беременности.

Некоторые данные позволяют предположить наличие возможной взаимосвязи между применением прогестагенных средств в первом триместре беременности и развитием аномалий гениталий у плода.

Если пациентка забеременеет во время приема данного лекарственного средства, ее следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Лактация

МПА и его метаболиты проникают в грудное молоко, однако отсутствуют доказательства того, что это представляет какую-либо опасность для грудных детей (см. раздел 5.2).

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

Систематическая оценка влияния медроксипрогестерона ацетата на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования не проводилась.

УТВЕРЖДЕНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

4.8. Нежелательные реакции

В представленной ниже таблице приведен перечень нежелательных реакций с частотой возникновения, основанной на данных, полученных от 1337 пациентов, получавших МПА в ходе 4 ключевых исследований оценки эффективности и безопасности МПА по онкологическим показаниям.

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/1000$	Нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/10000$	Редко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/100\,000$	Очень редко $< 1/10\,000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной системы			Ангioneвротический отек	Реакция гиперчувствительности на лекарственное средство		Анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция
Эндокринные нарушения			Эффекты, сходные с эффектами кортикостероидов (например, синдром Иценко-Кушинга)			Длительная ановуляция
Нарушения метаболизма и питания		Колебание массы тела, повышение аппетита	Обострение сахарного диабета, гиперкальциемия			
Психические нарушения		Бессонница	Депрессия, эйфория, изменение либидо	Нервозность		Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение, тремор		Ишемический инсульт, сонливость		Нарушение концентрации, эффекты, сходные с эффектами адреномиметиков
Нарушения со стороны органа зрения						Эмболия и тромбоз центральной артерии сетчатки, диабетическая катаракта, нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца			Застойная сердечная недостаточность	Инфаркт миокарда		Тахикардия, сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов			Тромбофлебит	Эмболия и тромбоз		

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/1000$	Нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/10000$	Редко $\geq 1/10000$ и $< 1/100000$	Очень редко $< 1/100000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Тромбоэмболия легочной артерии		УТВЕРЖДЕНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
Желудочно-кишечные нарушения		Рвота, запор, тошнота	Диарея, сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Желтуха		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Гипергидроз	Акне, гирсутизм	Алоpecia, сыпь		Крапивница, зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Мышечные спазмы			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей						Глюкозурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция	Дисфункциональное маточное кровотечение (нерегулярность, усиление, уменьшение, кровянистые выделения между месячными), боль в молочных железах			Аменорея, эрозия шейки матки, цервикальные выделения, галакторея
Общие нарушения и реакции в месте введения		Отеки/задержка жидкости, повышенная утомляемость		Общее недомогание, пирексия		

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/100$	Редко $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10\ 000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Лабораторные и инструментальные данные				Сниженная толерантность к глюкозе, повышенное артериальное давление		Отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, увеличение количества лейкоцитов, увеличение количества тромбоцитов

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

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

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

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Отмечена хорошая переносимость препарата в дозах до 3 г в сутки внутрь. При передозировке проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства



Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые гормональные препараты. Гормоны и родственные соединения.

Код АТХ: L02AB02.

Механизм действия

Медроксипрогестерона ацетат представляет собой производное прогестерона, которое проявляет свою активность при пероральном или парентеральном применении.

Противоопухолевый эффект препарата при его назначении в фармакологических дозах обусловлен его влиянием на систему гипоталамус-гипофиз-половые железы, эстрогеновые рецепторы и метаболизм стероидов в тканях.

Фармакодинамические эффекты

При использовании высоких доз препарата (500 мг в сутки и более), которые применяются для лечения определенных форм злокачественных новообразований, возможен кортикоидоподобный эффект.

В высоких дозах медроксипрогестерона ацетат обладает антикахексическим действием, которое сопровождается увеличением потребления пищи. Этот эффект, по-видимому, связан с воздействием препарата на центральную регуляцию энергетического баланса.

Клиническая эффективность и безопасность

Снижение минеральной плотности костной ткани

Исследования влияния перорального приема МПА на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) не проводились.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Медроксипрогестерона ацетат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и влагалище. Максимальные значения концентрации препарата в плазме крови достигаются через 2-6 часов (при приеме внутрь).

Распределение

Примерно 90–95 % медроксипрогестерона ацетата находится в крови в связанном с белками плазмы состоянии. МПА проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко.

Элиминация

Кажущийся период полувыведения препарата варьирует от 30 - 60 часов при пероральном применении. Медроксипрогестерона ацетат выводится с калом и мочой.



5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе токсикологических исследований, выполненных на экспериментальных животных с использованием медроксипрогестерона ацетата, были получены следующие результаты:

- LD₅₀, пероральное введение – мыши: более 10000 мг/кг
- LD₅₀, внутрибрюшинное введение – мыши: 6985 мг/кг

Токсические эффекты не обнаруживались после перорального введения препарата крысам и мышам в дозе 334 мг/кг/сутки и собакам в дозе 167 мг/кг/сутки в течение шести месяцев. При более высоких дозах наблюдались только ожидаемые гормональные эффекты.

Исследования тератогенеза, выполненные на беременных самках собак породы бигль, которым перорально вводили препарат в дозах 1, 10 и 50 мг/кг/сутки, выявили гипертрофию клитора у щенков женского пола, родившихся у животных, получавших наиболее высокие дозы препарата.

У щенков мужского пола отклонений выявлено не было.

Последующие исследования, выполненные с целью подтверждения репродуктивной функции самок, родившихся от животных, получавших медроксипрогестерона ацетат, не выявили какого-либо снижения фертильности.

Исследования долгосрочной токсичности, выполненные на обезьянах, собаках и крысах, которым парентерально вводили медроксипрогестерона ацетат, выявили следующие эффекты:

1) У собак породы бигль, получавших препарат в дозе 3 и 75 мг/кг каждые 90 дней в течение 7 лет, было отмечено развитие узлов в молочных железах, которое также было отмечено у некоторых животных из контрольной группы.

Узлы у животных из контрольной группы имели непостоянный характер, в то время как узлы у животных из группы лечения имели больший размер, были более многочисленны и носили устойчивый характер. Кроме того, у двух животных, получавших наиболее высокие дозы препарата, развились злокачественные опухоли молочных желез.

2) У двух обезьян, получавших препарат в дозе 150 мг/кг каждые 90 дней в течение 10 лет, была отмечена недифференцированная карцинома матки. Подобных состояний не наблюдалось у обезьян из контрольной группы и у обезьян, получавших препарат в дозах 3 и 30 мг/кг каждые 90 дней в течение 10 лет.

У животных из контрольной группы и у животных, получавших препарат в дозах 3 и 30 мг/кг, были выявлены узлы в молочных железах, имевших непостоянный характер. Подобные узлы не наблюдались у животных из группы, получавшей препарат в дозе 150 мг/кг.

При вскрытии (спустя 10 лет) узлы были обнаружены только у трех обезьян из группы, получавшей препарата в дозе 30 мг/кг.

Результаты гистологических и патологических исследований продемонстрировали, что указанные узлы были гиперпластическими по своей природе.

3) У крыс, получавших препарат в течение 2 лет, не было отмечено каких-либо изменений в матке или в молочных железах.

Результаты исследований мутагенеза, выполненные с помощью микросомного анализа на мутагенез с использованием бактерий *Salmonella* (теста Эймса) и микроядерного теста, продемонстрировали, что медроксипрогестерона ацетат не имеет какого-либо мутагенного действия.

Другие исследования не выявили каких-либо изменений фертильности в первом и втором поколении исследуемых животных.

Не установлено, относятся ли упомянутые выше наблюдения также к людям.



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
крахмал кукурузный
желатин гидролизованный (Бико С)
натрия крахмала гликолят (тип А)
полиэтиленгликоль (Макрогол 400)
натрия доклизат (85%) с натрия бензоатом (15%)
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки в блистерах из ПВХ/алюминиевой фольги; по 10 таблеток в блистере; по 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленным законодательством требованиями.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

+1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 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

Эл.почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Провера доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by> и на информационном портале Евразийского экономического союза <http://www.portal.eaeunion.org> в информационно-коммуникационной сети «Интернет».

