

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕНДОМЕТРИН
(ENDOMETRIN)

Склад:

діюча речовина: прогестерон;

1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований кукурудзяний; кислота адипінова; натрію бікарбонат; повідон; магнію стеарат; натрію лаурилсульфат; кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки вагінальні.

Фармакотерапевтична група. Гестагени. Прогестерон. Код АТС G03D A04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Додаткова або замісна терапія прогестероном:

- дизовуляція;
- при лікуванні безпліддя у жінок;
- при штучному заплідненні;
- профілактика та лікування звичного викидня або загрози спонтанного викидня;
- загроза передчасних пологів при прогестероновій недостатності.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до прогестерону або до будь-якого компонента препарату.
- Недіагностовані вагінальні кровотечі.
- Наявність позаматкової вагітності або вагітність, що завмерла.
- Тяжкі захворювання печінки.
- Наявність злоякісної пухлини молочної залози і репродуктивних органів або підозра на її наявність.
- Активна фаза артеріальної або венозної тромбоемболії або тяжкого тромбофлебиту, а також ці стани в анамнезі.
- Порфірія.

Спосіб застосування та дози.

Ендометрин застосовують вагінально в положенні лежачи на спині за допомогою пластикового

аплікатора. У середньому доза прогестерону становить по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу.

При частковій недостатності лютетінової фази: по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 10 днів (з 17-го по 26-й день циклу).

При повній недостатності лютетінової фази: доза прогестерону становить 100 мг вранці і

ввечері з 15-го по 25-й день циклу. Починаючи з 26-го дня, в разі ранньої діагностики вагітності, дозу збільшують на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимальної дози - 300 мг на добу, яку розподіляють на три прийоми. Цього дозування слід дотримуватися до 60-го дня.

При застосуванні ДРТ: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу, починаючи з дня імплантації ембріона.

Загроза викидня або профілактика звичних викиднів та загрози передчасних пологів на тлі недостатності прогестерону: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу до встановлення стабільної секреції прогестерону.

Побічні реакції.

Класифікація за системами органів	Часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$)	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, безсоння	Підвищена втомлюваність
З боку шлунково-кишкового тракту	Здуття живота, біль у животі, нудота	Діарея, запор	Блювання
З боку шкіри та підшкірних тканин		Кропив'янка, висип	Реакції гіперчутливості
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Синдром гіперстимуляції яєчників, спазми м'язів матки*	Вульвовагінальний дискомфорт, вагінальне печіння, вагінальні виділення, вульвовагінальна сухість, вагінальна кровотеча*, вагінальний мікоз, біль, чутливість і набухання молочних залоз, свербіж генітальний	
Інфекційні і паразитарні захворювання	Інфекції сечовидільної системи		
Загальні порушення		Периферичний набряк	

*При проведенні ДРТ

Під час лікування прогестероном можуть спостерігатися різкі перепади настрою, дратівливість та сонливість.

Передозування.

Передозування малоімовірне.

Лікування: симптоматична і підтримуюча терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ендометрин призначають для збереження вагітності при недостатньому виробленні ендogenous прогестерону. При достатній секреції прогестерону плацентою немає необхідності застосовувати Ендометрин.

Існують дані про можливий ризик розвитку гіпоспадії при застосуванні прогестагенів під час вагітності для профілактики звичного викидня або загрози викидня на тлі лютеїнової недостатності, про що потрібно поінформувати пацієнтку.

Період годування груддю.

При обстеженні реєструється проникнення прогестерону в грудне молоко. Тому слід утримуватися від застосування препарату в період годування груддю.

Діти.

Препарат не призначений для використання в педіатричній практиці. Клінічні дані про застосування препарату у дітей відсутні.

Особливості застосування.

Лікар повинен стежити за можливим проявом ранніх ознак інфаркту міокарда, цереброваскулярних порушень, артеріальної та венозної тромбоемболії (венозної тромбоемболії та тромбоемболії легеневої артерії), тромбофлебіту та тромбозу судин сітківки. При підозрі на будь-який з цих станів застосування Ендометрину слід припинити.

З обережністю слід застосовувати у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня.

За наявності в анамнезі депресивних станів слід ретельно спостерігати за пацієнткою і при появі тяжких проявів депресії відмінити препарат.

Оскільки прогестерон деякою мірою сприяє затримці рідини, потрібно систематично контролювати стани, що провокуються цим чинником (наприклад епілепсія, мігрень, бронхіальна астма, серцева або ниркова недостатність).

У деяких випадках відмічались прояви зниження толерантності до глюкози. При застосуванні комбінованих естроген-гестагенних препаратів механізм цього ефекту не відомий. Тому пацієнок з цукровим діабетом в анамнезі потрібно спостерігати в період проведення лікування.

Використання статевих стероїдів може також збільшити ризик ураження судин сітківки.

З обережністю слід застосовувати пацієнтам у віці старше 35 років, у курців, а також у осіб з факторами ризику розвитку атеросклерозу. Використання повинно бути припинено у випадку транзиторних ішемічних проявів, появи раптової сильної головної болі або порушень зору, пов'язаних з папілярним набряком або крововиливом у сітківку ока.

Різде припинення застосування препарату може призвести до підвищеної тривожності, нервозності та підвищеної чутливості до судом.

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

Ендометрин має незначний вплив на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Прогестерон може викликати сонливість і/або запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження взаємодії Ендометрину з іншими лікарськими засобами не проводилися. Відомі індуктори системи цитохрому печінки P450 3A4 (такі як рифампіцин, карбамазепін) можуть збільшувати виведення прогестерону. Вплив супутнього застосування інших вагінальних препаратів на дію прогестерону Ендометрину не вивчався. Не рекомендується застосовувати Ендометрин одночасно з іншими вагінальними препаратами (такими як протигрибкові засоби), оскільки це може впливати на вивільнення прогестерону з вагінальних таблеток та його всмоктування.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Прогестерон – це природний стероїд, який секретується яєчниками, плацентою та наднирковими залозами. У присутності достатньої кількості естрогенів, прогестерон зумовлює перехід ендометрія з проліферативної фази в секреторну. Прогестерон

необхідний для підвищення сприйнятливості ендометрія до імплантації ембріона. Після імплантації ембріона прогестерон забезпечує підтримку та збереження вагітності.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Концентрація прогестерону в сироватці крові підвищувалася після застосування вагінальних таблеток Ендометрину в 12 здорових жінок передменопаузального віку. Після вагінального введення 100 мг прогестерону середня C_{max} була 17,0 нг/мл у групі жінок, які отримували Ендометрин 2 рази на день, і 19,8 нг/мл у групі жінок, які отримували Ендометрин 3 рази на день. При багаторазовому застосуванні рівноважна концентрація досягалася приблизно через 1 день після початку застосування препарату. Обидва режими застосування Ендометрину дозволяли досягнути середньої концентрації прогестерону в сироватці крові більше 10 нг/мл на 5-й день застосування.

Середні фармакокінетичні параметри прогестерону в сироватці крові представлені в таблиці.

Таблиця

Фармакокінетичний параметр (одиниці)	Ендометрин 100 мг 2 рази на день (N = 6)	Ендометрин 100 мг 3 рази на день (N = 6)
Одноразове застосування		
C_{max} (нг/мл)	17,0 ± 6,5	19,8 ± 7,2
T_{max} (год)	24,0 ± 0,0	17,3 ± 7,4
AUC_{0-24} (нг год/мл)	217 ± 113	284 ± 143
Багаторазове застосування, 5-й день		
C_{max} (нг/мл)	18,5 ± 5,5	24,1 ± 5,6
T_{max} (год)	18,0 ± 9,4	18,0 ± 9,4
C_{min} (нг/мл)	8,9 ± 4,5	10,9 ± 6,5
C_{avg} (нг/мл)	14,0 ± 4,8	15,9 ± 4,3
AUC_{0-24} (нг год/мл)	327 ± 127	436 ± 106

C_{max} (нг/мл) – максимальна концентрація прогестерону в сироватці крові.

T_{max} (год) – час досягнення максимальної концентрації прогестерону в сироватці крові.

C_{min} (нг/мл) – мінімальна концентрація прогестерону в сироватці крові.

C_{avg} (нг/мл) – середня концентрація прогестерону в сироватці крові.

AUC_{0-24} (нг год/мл) – площа під кривою «концентрація - час» в інтервалі часу від 0 до 24 годин після застосування.

Розподіл. Прогестерон приблизно на 96 – 99 % зв'язується з білками сироватки, головним чином з альбуміном сироватки та кортикостероїдзв'язуючим глобуліном.

Метаболізм. Прогестерон метаболізується переважно в печінці, в основному до прегнандіолів та прегнанолонів. Прегнандіоли та прегнанолони кон'югуються в печінці з метаболітами – глюкуронідами і сульфатами. Метаболіти прогестерону, які екскретуються в жовч, можуть декон'югуватися та далі метаболізуватися в кишечнику шляхом відновлення, дегідроксилування та епімеризації.

Виведення. Прогестерон виводиться із сечею та жовчю. Після ін'єкції поміченого прогестерону 50 – 60 % метаболітів виводиться із сечею, приблизно 10 % - з жовчю і калом. Загальне виведення поміченої речовини становить 70 % від уведеної дози. Лише незначна частина прогестерону в незмінену вигляді виводиться з жовчю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні довгасті таблетки без запаху білого або злегка жовтуватого кольору без оболонки із злегка глянсовою поверхнею.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальному контейнері, в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 6 або по 30 таблеток у контейнері з аплікатором для внутрішньовагінального введення у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Бен-Шимон Флоріс Лтд., Ізраїль/Ben-Shimon Floris Ltd., Israel.

Місцезнаходження.

Індастріал Парк, Місгев, 20174, Ізраїль/Industrial Park, Misgav, 20174, Israel.

Дата останнього перегляду. 30.05.2014

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ЭНДОМЕТРИН (ENDOMETRIN)

Состав:

действующее вещество: прогестерон;

1 таблетка содержит прогестерона микронизированного 100 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал прежелатинизированный кукурузный; кислота адипиновая; натрия бикарбонат; повидон; магния стеарат; натрия лаурилсульфат; кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма. Таблетки вагинальные.

Фармакотерапевтическая группа. Гестагены. Прогестерон. Код АТС G03D A04

Клинические характеристики.

Показания.

Дополнительная или заместительная терапия прогестероном:

- дизовуляция;
- при лечении бесплодия у женщин;
- при искусственном оплодотворении;
- профилактика и лечение привычного выкидыша или угрозы спонтанного выкидыша;
- угроза преждевременных родов при прогестероновой недостаточности.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к прогестерону или к какому-либо компоненту препарата.
- Недиagnostированные вагинальные кровотечения.
- Наличие внематочной беременности или замершей беременности.
- Тяжелые заболевания печени.
- Наличие злокачественной опухоли молочной железы и репродуктивных органов или подозрение на ее наличие.
- Активная фаза артериальной или венозной тромбоэмболии или тяжелого тромбоза, а также эти состояния в анамнезе.
- Порфирия.

Способ применения и дозы.

Эндометрин применяют вагинально в положении лежа на спине с помощью пластикового аппликатора. В среднем доза прогестерона составляет по 1 таблетке 2 или 3 раза в сутки.

При частичной недостаточности лютеиновой фазы: по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней (с 17-го по 26-й день цикла).

При полной недостаточности лютеиновой фазы: доза прогестерона составляет 100 мг утром и вечером с 15-го по 25-й день цикла. Начиная с 26-го дня, в случае ранней диагностики беременности, дозу увеличивают на 100 мг прогестерона в сутки, достигая максимальной дозы – 300 мг в сутки, которую распределяют на три приема. Этого дозирования следует придерживаться до 60-го дня.

При применении ВРТ: по 1 таблетке 2 или 3 раза в сутки, начиная со дня имплантации эмбриона.

Угроза выкидыша или профилактика привычных выкидышей и угроза преждевременных родов на фоне недостаточности прогестерона: по 1 таблетке 2 или 3 раза в сутки, до установления

стабильной секреции прогестерона.

Побочные реакции.

Классификация по системам органов	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Неизвестно
Со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, бессонница	Повышенная утомляемость
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Вздутие живота, боль в животе, тошнота	Диарея, запор	Рвота
Со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница, сыпь	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Синдром гиперстимуляции яичников, спазмы мышц матки*	Вульвовагинальный дискомфорт, вагинальное жжение, вагинальные выделения, вульвовагинальная сухость, вагинальное кровотечение*, вагинальный микоз, боль, чувствительность и набухание молочных желез, зуд генитальный	
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевыделительной системы		
Общие нарушения		Периферический отек	

*При проведении ВРТ

Во время лечения прогестероном могут наблюдаться резкие перепады настроения, раздражительность и сонливость.

Передозировка.

Передозировка маловероятна.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Беременность.

Эндометрин применяют для сохранения беременности при недостаточной выработке эндогенного прогестерона. При достаточной секреции прогестерона плацентой нет необходимости применять Эндометрин.

Существуют данные о возможном риске развития гипоспадии при применении прогестагенов во время беременности для профилактики привычного выкидыша или угрозы выкидыша на фоне лютеиновой недостаточности, о чем необходимо проинформировать пациентку.

Период кормления грудью.

При обследовании регистрируется проникновение прогестерона в грудное молоко. Поэтому следует воздерживаться от применения препарата в период кормления грудью.

Дети.

Препарат не предназначен для применения в педиатрической практике. Клинические данные о применении препарата у детей отсутствуют.

Особенности применения.

Врач должен следить за возможным проявлением ранних признаков инфаркта миокарда, цереброваскулярных нарушений, артериальной и венозной тромбоэмболии (венозной тромбоэмболии и тромбоэмболии легочной артерии), тромбофлебита и тромбоза сосудов сетчатки. При подозрении на любое из этих состояний применение Эндометрина следует прекратить.

С осторожностью следует применять у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени.

При наличии в анамнезе депрессивных состояний следует тщательно наблюдать за пациенткой и при появлении тяжелых проявлений депрессии отменить препарат.

Поскольку прогестерон в некоторой степени способствует задержке жидкости, необходимо систематически контролировать состояния, провоцирующиеся этим фактором (например, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма, сердечная или почечная недостаточность).

В некоторых случаях отмечались проявления снижения толерантности к глюкозе. При применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациенток с сахарным диабетом в анамнезе нужно наблюдать в период проведения лечения.

Применение половых стероидов может также увеличить риск поражения сосудов сетчатки.

С осторожностью следует применять пациентам в возрасте старше 35 лет, курильщикам, а также лицам с факторами риска развития атеросклероза. Применение должно быть прекращено в случае транзиторных ишемических проявлений, появления внезапной сильной головной боли или нарушений зрения, связанных с папиллярным отеком или кровоизлиянием в сетчатку глаза. Резкое прекращение приема препарата может привести к повышенной тревожности, нервозности и судорогам.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Эндометрин может оказывать незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Прогестерон может вызвать сонливость и/или головокружение

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Официальные исследования взаимодействия Эндометрина с другими лекарственными средствами не проводились. Известные индукторы системы цитохрома печени P450 3A4 (такие как рифампицин, карбамазепин) могут увеличивать выведение прогестерона. Влияние сопутствующего применения других вагинальных препаратов на действие прогестерона Эндометрина не изучалось. Не рекомендуется применять Эндометрин одновременно с другими вагинальными препаратами (такими как противогрибковые средства), поскольку это может влиять на высвобождение прогестерона из вагинальных таблеток и его всасывание.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Прогестерон - это природный стероид, секретирующийся яичниками, плацентой и надпочечниками. В присутствии достаточного количества эстрогенов, прогестерон обуславливает переход эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную. Прогестерон необходим для повышения восприимчивости эндометрия к имплантации эмбриона. После имплантации эмбриона прогестерон обеспечивает поддержку и сохранение беременности.

Фармакокинетика.

Всасывание. Концентрация прогестерона в сыворотке крови повышалась после применения вагинальных таблеток Эндометрина у 12 здоровых женщин предменопаузального возраста. После вагинального введения 100 мг прогестерона средняя С_{max} составляет 17,0 нг/мл в группе женщин, получавших Эндометрин 2 раза в день, и 19,8 нг/мл в группе женщин, получавших Эндометрин 3 раза в день. При многократном применении равновесная концентрация

достигалась через 1 день после начала применения препарата. Оба режима применения Эндометрина позволяли достичь средней концентрации прогестерона в сыворотке крови более 10 нг/мл на 5-й день применения.

Средние фармакокинетические параметры прогестерона в сыворотке крови представлены в таблице.

Таблица

Фармакокинетический параметр (единицы)	Эндометрин 100 мг 2 раза в день (N = 6)	Эндометрин 100 мг 3 раза в день (N = 6)
Одноразовое применение		
С _{max} (нг/мл)	17,0 ± 6,5	19,8 ± 7,2
T _{max} (ч)	24,0 ± 0,0	17,3 ± 7,4
AUC ₀₋₂₄ (нг ч/мл)	217 ± 113	284 ± 143
Множественное применение, 5-й день		
С _{max} (нг/мл)	18,5 ± 5,5	24,1 ± 5,6
T _{max} (ч)	18,0 ± 9,4	18,0 ± 9,4
С _{min} (нг/мл)	8,9 ± 4,5	10,9 ± 6,5
С _{avg} (нг/мл)	14,0 ± 4,8	15,9 ± 4,3
AUC ₀₋₂₄ (нг ч/мл)	327 ± 127	436 ± 106

С_{max} (нг/мл) – максимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови.

T_{max} (ч) – время достижения максимальной концентрации прогестерона в сыворотке крови.

С_{min} (нг/мл) – минимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови.

С_{avg} (нг/мл) – средняя концентрация прогестерона в сыворотке крови.

AUC₀₋₂₄(нг ч/мл) – площадь под кривой «концентрация - время» в интервале времени от 0 до 24 часов после применения.

Распределение. Прогестерон приблизительно на 96-99 % связывается с белками сыворотки, главным образом с альбумином сыворотки и кортикостероидсвязывающим глобулином.

Метаболизм. Прогестерон метаболизируется преимущественно в печени, в основном до прегнандиолов и прегнанолонов. Прегнандиолы и прегнанолон конъюгируются в печени с метаболитами – глюкуронидами и сульфатами. Метаболиты прогестерона, экскретирующиеся в желчь, могут деконъюгироваться и дальше метаболизироваться в кишечнике путем восстановления, дегидроксилирования и эпимеризации.

Выведение. Прогестерон выводится с мочой и желчью. После инъекции меченого прогестерона 50 – 60 % метаболитов выводится с мочой, приблизительно 10 % - с желчью и калом. Общее выведение меченого вещества составляет 70 % от введенной дозы. Лишь незначительная часть прогестерона в неизменном виде выводится с желчью.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: овальные продолговатые таблетки без запаха белого или слегка желтоватого цвета без оболочки со слегка глянцевой поверхностью.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальном контейнере, в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 6 или по 30 таблеток в контейнере с аппликатором для внутривагинального введения в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту

Производитель.

Бен-Шимон Флорис Лтд., Израиль/Ben-Shimon Floris Ltd., Israel.

Местонахождение.

Индастриал Парк, Мисгев, 20174, Израиль/Industrial Park, Misgav, 20174, Israel.