ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Прогестерон – це природний стероїд, який секретується яєчниками, плацентою та надниркoвими залозами. У присутності достатньої кількості естрогену 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 давали можливість досягти середньої концентрації прогестерону в сироватці крові, яка перевищувала 10 нг/мл, на 5-й день застосування.

Середні фармакокінетичні параметри прогестерону в сироватці крові представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

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) T_{max} (год) AUC_{0-24}(нг*год/мл)	17,0 ± 6,5 24,0 ± 0,0 217 ±113	19,8 ± 7,2 17,3 ± 7,4 284 ± 143
Багаторазове застосування, 5-й день		
C_{max} (нг/мл) T_{max} (год) C_{min} (нг/мл) C_{avg} (нг/мл) AUC_{0-24}(нг*год/мл)	18,5 ± 5,5 18,0 ± 9,4 8,9 ± 4,5 14,0 ± 4,8 327 ± 127	24,1 ± 5,6 18,0 ± 9,4 10,9 ± 6,5 15,9 ± 4,3 436 ± 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, дегідроксилювання та епімеризації.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Додаткова або замісна терапія прогестероном, у тому числі при лікуванні безпліддя у жінок та при штучному запліднені.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до прогестерону або до будь-якого компонента препарату.
- Вагінальні кровотечі невідомого генезу.
- Позаматкова вагітність або вагітність, що завмерла.
- Тяжкі захворювання печінки.
- Злоякісні пухлини молочних залоз і репродуктивних органів або підозра на їх наявність.
- Активна фаза артеріальної або венозної тромбоемболії або тяжкого тромбофлебіту, а також їх наявність в анамнезі.
- Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження взаємодії Ендометрину з іншими лікарськими засобами не проводилися. Відомі індуктори системи цитохрому печінки Р450 3А4 (такі як рифампіцин, карбамазепін та рослинні препарати, що містять звіробій звичайний) можуть збільшувати виведення прогестерону. Кетоконазол та інші інгібітори цитохрому Р450 3А4 можуть збільшити біодоступність прогестерону.

Вплив супутнього застосування інших вагінальних препаратів на дію прогестерону 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.

Особливості застосування.

Перед початком лікування лікарю слід виявити причину безпліддя.

Можливе виникнення проявів 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 із цих станів застосування Ендометрину слід припинити.

З обережністю слід застосовувати пацієнтам 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 невідомий. Тому за станом пацієнток 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 віком від 35 років, курцям, а також особам з факторами ризику розвитку атеросклерозу. Слід припинити терапію у разі транзиторних ішемічних проявів, появи раптового сильного головного болю або порушень зору, пов'язаних з папілярним набряком або крововиливом у сітківку ока.

Різке припинення застосування препарату може призвести до виникнення підвищеної тривожності, нервозності та можливої появи судом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ендометрин використовують лише протягом першого триместру вагітності при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Існують обмежені і непереконливі дані щодо ризику вроджених аномалій, в тому числі статевих відхилень у немовлят чоловічої або жіночої статі, внаслідок внутрішньоутробного впливу препарату, який застосовували під час вагітності.

Період годування груддю.

Прогестерон проникає в грудне молоко. Тому слід утримуватися від застосування препарату в період годування груддю.

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

Ендометрин має незначний або помірний вплив на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Прогестерон може викликати сонливість і/або запаморочення. Це слід враховувати при застосуванні препарату.

Спосіб застосування та дози.

Вводять вагінально по 1 таблетці 2 або 3 рази на день, починаючи з дня імплантації ембріона. Загальна тривалість лікування – до 12 тижнів.

Діти.

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

Передозування.

Лікування передозування полягає у припиненні лікування Ендометрином та проведенні відповідної симптоматичної і підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень під час застосування прогестерону у пацієнток при проведенні допоміжних репродуктивних технологій найчастіше спостерігалися такі побічні ефекти: головний біль, вульвовагінальні розлади та спазми м'язів матки відповідно у 1,5 %, 1,5 % та 1,4 % пацієнток.

У таблиці 2 відображено основні побічні реакції у жінок, які отримували лікування прогестероном у ході клінічних досліджень. Побічні реакції розподілені за класами систем органів та частотою.

Таблиця 2

Класифікація за системами органів	Часто (≥ 1/100 і < 1/10)	Нечасто (≥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
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, генітальний свербіж	
Інфекційні і паразитарні захворювання	Інфекції сечовидільної системи		
Загальні порушення		Периферичний набряк	

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

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. По 6, 15 або 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 виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Інд. Парк, Місгев, 2017400, Ізраїль/Ind. Park, Misgav, 2017400, Israel.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

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.

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

Фармакотерапевтическая группа. Гестагены. Прогестерон. Код АТХ G03D A04

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Прогестерон – это природный стероид, секретирующийся яичниками, плацентой и надпочечниками. В присутствии достаточного количества эстрогена 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 C_{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 примерно через 1 день после начала применения препарата. Оба режима применения Эндометрина позволяли достичь средней концентрации прогестерона в сыворотке крови, превышающей 10 нг/мл, на 5-й день применения.

Средние фармакокинетические параметры прогестерона в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Таблица 1

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

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

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

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

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

AUC_{0-24}(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 прегнанолоны 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 неизмененном виде выводится с желчью.

Клинические характеристики.

Показания.

Дополнительная или заместительная терапия прогестероном, в том числе при лечении бесплодия у женщин и при искусственном оплодотворении.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к прогестерону или к какому-либо компоненту препарата.

- Вагинальные кровотечения неизвестного генеза.

- Внематочная беременность или замершая беременность.

- Тяжелые заболевания печени.

- Злокачественные опухоли молочных желез и репродуктивных органов или подозрение на их наличие.

- Активная фаза артериальной или венозной тромбоэмболии или тяжелого тромбофлебита, а также эти состояния в анамнезе.

- Порфирия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Официальные исследования взаимодействия Эндометрина с другими лекарственными средствами не проводились. Известные индукторы системы цитохрома печени Р450 3А4 (такие как рифампицин, карбамазепин и растительные препараты, которые содержат зверобой обычный) могут увеличивать выведение прогестерона. Кетоконазол и другие ингибиторы цитохрома Р450 3А4 могут увеличивать биодоступность прогестерона.

Влияние сопутствующего применения других вагинальных препаратов на действие прогестерона 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.

Особенности применения.

Перед началом лечения врачу следует выявить причину бесплодия.

Возможно возникновение проявлений 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 пациентам 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 за состоянием 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. Следует прекратить терапию в случае транзиторных ишемических проявлений, появления внезапной сильной головной боли или нарушений зрения, связанных с папиллярным отеком или кровоизлиянием в сетчатку глаза.

Резкое прекращение применения препарата может привести к возникновению повышенной тревожности, нервозности и возможному появлению судорог.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Беременность.

Ендометрин используют только в течение первого триместра беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Существуют ограниченные и неубедительные данные относительно риска врожденных аномалий, в том числе половых отклонений у новорожденных мужского или женского пола, вследствие внутриутробного воздействия препарата, принимаемого во время беременности.

Период кормления грудью.

Прогестерон проникает в грудное молоко. Поэтому следует воздерживаться от применения препарата в период кормления грудью.

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

Эндометрин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Прогестерон может вызвать сонливость и/или головокружение. Это следует учитывать при применении препарата.

Способ применения и дозы.

Вводят вагинально по 1 таблетке 2 или 3 раза в день, начиная со дня имплантации эмбриона. Длительность лечения – до 12 недель.

Дети.

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

Передозировка.

Лечение передозировки заключается в прекращении лечения Эндометрином и проведении соответствующей симптоматической и поддерживающей терапии.

Побочные реакции.

В ходе клинических исследований при применении прогестерона у пациенток при проведении вспомогательных репродуктивных технологий чаще всего наблюдались следующие побочные эффекты: головная боль, вульвовагинальные расстройства и спазмы мышц матки соответственно в 1,5 %, 1,5 % и 1,4 % пациенток.

В таблице 2 отражены основные побочные реакции у женщин, получавших лечение прогестероном в ходе клинических исследований. Побочные реакции распределены по классам систем органов и частотой.

Таблица 2

Классификация по системам органов	Часто (≥ 1/100 и < 1/10)	Нечасто (≥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 гиперчувствитель-ности
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, генитальный зуд	
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевыделительной системы		
Общие нарушения		Периферический отек	

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

Срок годности. 5 лет.

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

Упаковка. По 6, 15 или 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 производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Инд. Парк, Мисгев, 2017400, Израиль/Ind. Park, Misgav, 2017400, Israel.