

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 лікування звичного викидня або загрози спонтанного викидня;
- загроза передчасних пологів при прогестероновій недостатності.

Протипоказання.

- 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 тромбофлебіту, 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	Бльовання
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 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.

Різка 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 *С_{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		

С _{max} (нг/мл)	17,0 ± 6,5	19,8 ± 7,2
Т _{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		
С _{max} (нг/мл)	18,5 ± 5,5	24,1 ± 5,6
Т _{max} (год)	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 год/мл)	327 ± 127	436 ± 106

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

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

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

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

AUC₀₋₂₄(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 незміненому 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, 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.

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