

## **Состав**

*действующее вещество:* медроксипрогестерона ацетат.

1 флакон содержит медроксипрогестерона ацетата 150 мг;

*вспомогательные вещества:* полисорбат 80, метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), полиэтиленгликоль 3350, натрия хлорид, натрия гидроксид, кислота соляная концентрированная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Суспензия для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* суспензия белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гестагены. Код АТХ G03D A02.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.*

Медроксипрогестерона ацетат - это синтетический прогестин, который по своей структуре напоминает эндогенный гормон прогестерон. Наблюдалась такая его фармакологическое действие на эндокринную систему:

- угнетение синтеза гипофизарных гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ)
- снижение уровней АКТГ и гидрокортизона в крови
- снижение уровня циркулирующего тестостерона;
- снижение уровня циркулирующего эстрогена (вследствие угнетения синтеза фолликулостимулирующего гормона и ферментной индукции редуктазы в печени, что приводит к увеличению клиренса тестостерона и, как следствие, к снижению преобразования андрогенов в эстрогены).

Все это приводит к ряду фармакологических эффектов, описанных ниже.

*Контрацепция.*

Медроксипрогестерона ацетат при его парентеральном применении женщинами в рекомендованной дозе угнетает секрецию гонадотропных гормонов, предотвращает созревание фолликула и наступление овуляции и вызывает сгущение цервикальной слизи, что препятствует попаданию спермы в матку.

## *Гинекология.*

Медроксипрогестерона ацетат при его пероральном или парентеральном применении в рекомендованных дозах женщинами с достаточным уровнем эндогенного эстрогена приводит к превращению пролиферативного эндометрия в секреторный. Отмечено его андрогенные и анаболические эффекты, но очевидно, что это лекарственное средство не обладает значительной эстрогенной активностью. При парентеральном применении медроксипрогестерона ацетат подавляет образование гонадотропных гормонов, предотвращает созревание фолликула и наступлению овуляции. Доступные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что этого не происходит при ежедневном однократном приеме обычной рекомендованной пероральной суточной дозы.

## *Онкология.*

Медроксипрогестерона ацетат обладает противоопухолевой активностью. При применении в высоких дозах (перорально или внутримышечно), медроксипрогестерона ацетат является эффективным в паллиативном лечении злокачественных гормонозависимых новообразований.

## *Клинические исследования.*

Исследование минеральной плотности костной ткани.

### Изменения минеральной плотности костной ткани у взрослых женщин.

В ходе нерандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали данные взрослых женщин, получавших инъекции препарата Депо-Провера® (внутримышечно в дозе 150 мг) с целью контрацепции в течение периода до 5 лет, с данными женщин, не применяли методы гормональной контрацепции, 42 участника, применяли инъекции Депо-Провера®, завершили 5 лет лечения и предоставили результаты по меньшей мере одного измерения минеральной плотности костной ткани в течение последующего периода наблюдения после отмены препарата Депо-Провера®. У женщин, которые применяли Депо-Провера®, снижение минеральной плотности костной ткани наблюдалось в течение первых двух лет применения, в последующие годы снижение было незначительным. Через 1, 2, 3, 4 и 5 лет применения средние значения изменений минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника составляли соответственно -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% и -5,38%. Среднее уменьшение минеральной плотности костной ткани бедра в целом и шейки бедра было примерно одинаковым. У женщин контрольной группы не наблюдалось значительных изменений минеральной плотности костной ткани в

течение того же периода времени.

### Восстановление минеральной плотности костной ткани после прекращения лечения у взрослых женщин.

В том же исследовании наблюдалось частичное восстановление минеральной плотности костной ткани к показателям начального уровня в течение 2-летнего периода после завершения применения инъекций препарата Депо-Провера® (внутримышечно в дозе 150 мг).

После 5 лет лечения с применением инъекций препарата Депо-Провера® (внутримышечно в дозе 150 мг) по сравнению с исходным уровнем средний процент изменений минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра составил -5,4%, - 5,2% и -6,1% соответственно. В то время соответствующие показатели у женщин контрольной группы, не получавших лечение в течение того же периода времени, показали средние отклонения от первоначального уровня +/- 0,5% или меньше в тех же отделах скелета. Через два года после отмены инъекций препарата Депо-Провера® средние показатели минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра повысились во всех трех участках скелета, но недостаточность сохранялась: -3,1%, -1,3% и -5,4% соответственно. В то же промежуток времени у женщин контрольной группы наблюдались такие средние изменения показателя минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра по сравнению с исходным уровнем: 0,5%, 0,9% и -0,1% соответственно.

### Изменения минеральной плотности костной ткани у девушек-подростков (12-18 лет).

Влияние Депо-Провера® (применяли внутримышечно в дозе 150 мг) в минеральную плотность костной ткани оценивали в течение 240 недель (4,6 года) в открытом несравнительном клиническом исследовании с участием 159 девочек-подростков (в возрасте 12-18 лет), которые были отобраны для лечения Депо-Провера®; 114 из 159 участников применяли препарат Депо-Провера® постоянно (4 инъекции в течение каждого 60-недельного периода), а измерения минеральной плотности костной ткани было проведено на 60 недели.

Минеральная плотность костной ткани снижалась в течение первых 2 лет применения и с незначительными изменениями в течение последующих лет. После 60 недель применения препарата Депо-Провера® средний процент изменений минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра по сравнению с исходным уровнем составил -2,5%, -2,8% и -3,0% соответственно. Всего 73 участника продолжили применения препарата Депо-Провера® течение 120 недель средний процент изменений минеральной

плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра по сравнению с исходным уровнем составил -2,7%, -5,4% и -5,3% соответственно. Всего 28 участников продолжили применения препарата Депо-Провера® течение 240 недель средний процент изменений минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра по сравнению с исходным уровнем составил -2,1%, -6,4% и -5,4% соответственно.

#### Восстановление минеральной плотности костной ткани после прекращения лечения у подростков.

В том же исследовании 98 подростков-участников получили менее 1 инъекцию препарата Депо-Провера® и предоставили результат по меньшей мере одного измерения минеральной плотности костной ткани в течение последующего периода наблюдения после отмены препарата Депо-Провера® при лечении Депо-Провера® в течение периода до 240 недель (эквивалент 20 инъекций препарата Депо-Провера®) и в течение последующего периода наблюдения после завершения лечения до 240 недель после введения последней инъекции препарата Депо-Провера®. Медиана количества инъекций, полученных в течение фазы лечения, - 9. На момент введения последней инъекции препарата Депо-Провера® процент изменений минеральной плотности костной ткани позвоночника, тазобедренного сустава и шейки бедра по сравнению с исходным уровнем составил -2,7% , -4,1% и -3,9% соответственно. Со временем эти средние показатели недостаточности минеральной плотности костной ткани полностью нивелировались после отмены препарата Депо-Провера®. Для полного восстановления поясничного отдела позвоночника понадобился 1,2 года, для тазобедренного сустава 4,6 года, шейки бедра -4,6 года. С более медленным восстановлением связывали длинную продолжительность лечения и курение (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Частота случаев переломов у женщин при применении препарата Депо-Провера® для инъекций (150 мг внутримышечно) или без применения препарата репродуктивного возраста.

В Великобритании было проведено ретроспективное когортное исследование с участием 312 395 женщин, которые пользуются средствами контрацепции. Целью исследования было оценить связь между инъекциями препарата Депо-Провера® и частотой переломов. Сравнивали частоту случаев переломов до и после начала применения препарата Депо-Провера®, а также между женщинами, которые применяли препарат Депо-Провера®, и теми, кто применял другие методы контрацепции при отсутствии подтвержденного применения препарата Депо-Провера®. Среди женщин, которые применяли препарат Депо-Провера®, использование препарата не связывали с повышением

риска возникновения переломов (соотношение числа случаев = 1,01, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,92-1,11, по сравнению с периодом наблюдения до 2 лет, предшествовавший применению препарата Депо-Провера®). Однако женщины, которые применяли препарат Депо-Провера®, имели большее количество переломов по сравнению с теми, кто не применял данный препарат, как после первого применения данного контрацептива (соотношение числа случаев = 1,23, 95% ДИ 1,16-1,30), так и до него (соотношение числа случаев = 1,28, 95% ДИ 1,07-1,53).

Кроме того, переломы специфических участков костей, характерных для остеопоротических переломов (позвоночник, бедро, таз) не были более частыми у женщин, принимавших Депо-Провера®, по сравнению с теми женщинами, не применяли данный препарат (соотношение числа случаев = 0,95, 95% ДИ 0,74-1,23), также не было обнаружено никаких доказательств того, что более длительное применение препарата Депо-Провера® (в течение 2 лет или дольше) вызывает более высокий риск переломов по сравнению с применением в течение периода менее 2 лет.

Данные показывают, что женщины, которые применяют препарат Депо-Провера®, имеют заведомо другие профили риска развития переломов по сравнению с теми женщинами, не применяют данный препарат, по причинам, не связанным с применением препарата Депо-Провера®.

Максимальный период наблюдения в этом исследовании составлял 15 лет, поэтому возможны эффекты препарата Депо-Провера®, которые могут выходить за пределы 15 лет периода наблюдения, не могут быть установлены.

- Исследование «Инициатива здоровья женщин».

Исследование «Инициатива здоровья женщин» по изучению комбинированных конъюгированных эстрогенов (0,625 мг)/медроксипрогестерона ацетата (2,5 мг) для оценки рисков и преимуществ этой комбинированной терапии по сравнению с плацебо по предотвращению развития определенных хронических заболеваний проводилось с участием 16 608 женщин в периоде постменопаузы в возрасте 50-79 лет с интактной маткой на исходном уровне. Первичной конечной точкой была частота развития ишемической болезни сердца (нелетального инфаркта миокарда и летальный исход, связанный с ишемической болезнью сердца), а инвазивный рак молочной железы рассматривался как первичный нежелательный исход. Исследование прекратили досрочно в период последующего наблюдения, который в среднем составил 5,2 года (планируемая продолжительность 8,5 года), поскольку, в соответствии с заранее установленным критерием прекращения исследования, повышенный риск развития рака молочной железы и сердечно-сосудистых событий перевесил

указанную пользу, включенную в «общего показателя» (см. раздел «Особенности применения»).

Комбинированная терапия конъюгированными эстрогенами/медроксипрогестерона ацетатом вызывала значительное уменьшение частоты переломов вследствие остеопороза (23%) и общей частоты переломов (24%).

- Исследование «Миллион женщин».

Исследование «Миллион женщин» было проспективных когортных исследованием, которое проводилось в Великобритании с участием 1084110 женщин в возрасте 50-64 года, из которых 828 923 через некоторое время после наступления менопаузы были включены в основной анализа риска развития рака молочной железы в связи с проведением гормональной терапии. В общей сложности 50% исследуемой популяции в определенный момент времени применяли гормональную терапию. Женщины, которые получали гормональную терапию на исходном уровне, применяли лекарственные средства, содержащие только эстроген (41%) или комбинацию эстрогена и прогестина (50%). Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 2,6 года для анализа частоты развития рака и 4,1 года для анализа смертности (см. Раздел «Особенности применения»).

- Исследование «Сердце и заместительная терапия эстрогенами/прогестином» (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies)

Исследование влияния заместительной терапии эстрогеном/прогестином на сердце (исследование HERS и HERS II) представляли собой 2 рандомизированных проспективных исследования по вторичной профилактике, которые изучали долговременные эффекты пероральной непрерывной комбинированной терапии конъюгированными эстрогенами/медроксипрогестерона ацетат (0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата) у женщин с ишемической болезнью сердца в период постменопаузы (см. раздел «Особенности применения»). В это исследование были включены 2763 женщины с интактной маткой, средний возраст которых 66,7 года, в период постменопаузы. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 4,1 года для исследования HERS и 2,7 года дополнительно (всего 6,8 года) для исследования HERS II (см. Раздел «Особенности применения»).

- Исследование памяти в рамках «Инициативы по здоровью женщин».

Исследование памяти в рамках «Инициативы по здоровью женщин», которое было пиддослидженням «Инициативы по здоровью женщин», включало 4532 преимущественно здоровых женщины в возрасте от 65 до 79 лет в период постменопаузы и оценивало влияние терапии конъюгированными эстрогенами/медроксипрогестерона ацетат (0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата) или только конъюгированными эстрогенами (0,625 мг) на частоту возможного развития деменции по сравнению с плацебо. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 4,05 года для группы применения конъюгированных эстрогенов/медроксипрогестерона ацетата (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Фармакокинетика**

Абсорбция. После введения медроксипрогестерона ацетат медленно высвобождается, что обеспечивает низкие, но постоянные уровни в крови. Сразу после введения медроксипрогестерона ацетата в дозе 150 мг/мл его уровни в плазме крови составляли  $1,7 \pm 0,3$  нмоль/л. Через 2 недели эти уровни составляли  $6,8 \pm 0,8$  нмоль/л. После введения среднее время достижения пиковой концентрации составлял примерно 4-20 суток. Концентрация медроксипрогестерона ацетата в сыворотке крови постепенно снижается и остается на относительно постоянном уровне (примерно 1 нг/мл) в течение 2-3 месяцев. Уровни лекарственного средства в крови могут определяться в течение 7-9 месяцев после введения препарата.

Распределение. Медроксипрогестерона ацетат примерно на 90-95% связывается с белком. Объем распределения составляет  $20 \pm 3$  литра. Медроксипрогестерона ацетат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). В грудном молоке женщин, которые кормили грудью и получали внутримышечные инъекции медроксипрогестерона ацетата в дозе 150 мг, определялись низкие уровни медроксипрогестерона ацетата (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Метаболизм. Медроксипрогестерона ацетат метаболизируется в печени.

Вывод. Период полувыведения после однократного введения препарата составляет примерно 6 недель. Медроксипрогестерона ацетат преимущественно с калом путем билиарной секреции. Около 30% внутримышечно введенной дозы выводится с мочой через 4 суток.

## **Показания**

Контрацепция.

Гинекология:

- лечение эндометриоза;
- лечения вазомоторных симптомов в период менопаузы.

Онкология:

- рецидивирующий и/или метастатическим раком молочной железы;
- рецидивирующий и/или метастатическим раком эндометрия
- рецидивирующий и/или метастатическим раком почек
- метастатическим раком предстательной железы.

## **Противопоказания**

Применение медроксипрогестерона ацетата противопоказано пациентам с такими состояниями:

- установлена или вероятная беременность,
- недиагностированная вагинальное кровотечение;
- тяжелое нарушение функции печени
- известная гиперчувствительность к действующему веществу (медроксипрогестерона ацетата) или других компонентов лекарственного средства;
- активный тромбофлебит, наличие тромбоэмболических расстройств в настоящее время или в анамнезе, цереброваскулярные заболевания.

*Дополнительное противопоказания при применении препарата в гинекологии*

- известное или подозреваемое злокачественное новообразование молочной железы;

*Дополнительное противопоказания при применении препарата с целью контрацепции:*

- известное или подозреваемое гормонозависимое злокачественное новообразование молочной железы или половых органов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Аминоглутетимид при одновременном применении с высокими дозами медроксипрогестерона ацетата внутрь может значительно снижать



концентрацию медроксипрогестерона ацетата в сыворотке крови. Пациентов, принимающих высокие дозы медроксипрогестерона ацетата внутрь, следует предупредить о возможности снижения его эффективности при одновременном применении аминоглютетимидом.

Медроксипрогестерона ацетат может усиливать или уменьшать эффекты производных кумарина. Медроксипрогестерона ацетат является антагонистом антикоагулянтной активности фениндион.

Медроксипрогестерона ацетат в условиях *in vitro* метаболизируется путем гидроксилирования с помощью CYP3A4. Исследований специфического взаимодействия с другими лекарственными средствами для оценки клинических эффектов индукторов или ингибиторов CYP3A4 на медроксипрогестерона ацетат не проводились, поэтому клинические эффекты индукторов или ингибиторов CYP3A4 неизвестны.

## **Особенности применения**

В случае неожиданной вагинального кровотечения во время терапии медроксипрогестерона ацетатом следует определить причину кровотечения.

Применение медроксипрогестерона ацетата может привести к некоторой задержке жидкости в организме, поэтому применять препарат пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые могут обостриться в результате такой задержки жидкости, следует с осторожностью.

При применении медроксипрогестерона ацетата следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов, которые в прошлом получали лечение по поводу клинической депрессии.

Применение медроксипрогестерона ацетата у некоторых пациентов сопровождается снижением толерантности к глюкозе, поэтому в течение применения препарата необходимо внимательно наблюдать за состоянием пациентов с сахарным диабетом.

При направлении образцов эндометрия или эндоцервикальной ткани на исследование следует предупредить лаборанта о том, что пациент применял медроксипрогестерона ацетат.

Врача/лаборанта необходимо сообщить, что применение медроксипрогестерона ацетата может привести к снижению уровня таких эндокринных биомаркеров:

- стероидов в плазме крови/мочи (например кортизола, эстрогенов, прегнанедиолу, прогестерона, тестостерона)

- гонадотропных гормонов в плазме крови/мочи (например лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона)
- глобулина, связывающего половые гормоны.

При внезапной частичной или полной потере зрения или внезапном появлении проптоз, диплопии или мигрени не следует применять препарат повторно к проведению осмотра пациента. Если при осмотре будут выявлены поражения сосудов сетчатки глаза или отек диска зрительного нерва, применение препарата следует прекратить.

Хотя установлено, что применение медроксипрогестерона ацетата приводит к развитию тромботических или тромбоэмболических осложнений, не рекомендуется применять препарат пациентам с венозной тромбоэмболией в анамнезе. Следует прекратить лечение медроксипрогестерона ацетатом в случае развития венозной тромбоэмболии во время его применения.

*Контрацепция/эндометриоз.*

Потеря минеральной плотности костной ткани.

Поскольку в период менопаузы у женщин, принимающих препарат Депо-Провера® длительное время (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»), может наблюдаться потеря минеральной плотности костной ткани, следует рассмотреть возможность проведения оценки соотношения риск/польза, которая также включает оценку потери минеральной плотности костной ткани, наблюдается во время беременности и/или в период кормления грудью.

Однако, следует учитывать, что восстановление фертильности (овуляции) может задержаться до одного года.

Применение инъекций медроксипрогестерона ацетата уменьшает уровень эстрогенов в сыворотке крови у женщин в менопаузе и связано со статистически значимой потерей минеральной плотности костной ткани в результате приспособления метаболизма этой ткани к снижению уровня эстрогенов. При увеличении длительности применения препарата потеря костной ткани может быть больше и может быть не полностью обратимой у некоторых женщин.

Неизвестно, применение инъекций препарата Депо-Провера® в пубертатном периоде и в подростковом возрасте, критическом периоде для наращивания костей, снижать пиковую костную массу. Как у взрослых женщин, так и у девушек-подростков снижение минеральной плотности костной ткани при лечении является в значительной степени обратимым процессом после

прекращения инъекций препарата и усиление выработки эстрогена в яичниках. После отмены препарата Депо-Провера® у подростков полное восстановление минеральной плотности костной ткани продолжается 1,2 года для поясничного отдела позвоночника, 4,6 года для тазобедренного сустава и 4,6 года для шейки бедренной кости (см. Раздел «Фармакологические»).

По минеральной плотности костной ткани у взрослых наблюдали в течение 2 лет после прекращения инъекций препарата Депо-Провера®; было отмечено частичное восстановление средней минеральной плотности костной ткани тазобедренного сустава, шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника (см. раздел «Фармакологические»). Масштабное обсервационное исследование женщин, которые использовали контрацептивы, показало, что инъекции препарата Депо-Провера® не влияют на риск остеопоротических или неosteопоротичних переломов у женщин (см. Раздел «Фармакологические»).

*Изменения минеральной плотности костной ткани у взрослых женщин после 6 месяцев лечения эндометриоза.*

В ходе 2 клинических исследований с участием 573 взрослых женщин с эндометриозом сравнивали влияние на минеральную плотность костной ткани 6-месячного применения медроксипрогестерона ацетата подкожно с влиянием 6-месячного применения лейпролиду. После окончания лечения пациенток дальше наблюдали в течение следующих 12 месяцев.

Доля пациенток со снижением минеральной плотности костной ткани на уровне 5% или выше была статистически значимо больше в группе применения лейпролиду сравнению с группой медроксипрогестерона ацетата подкожно в каждом временном отрезке (см. Таблицу ниже).

Доля пациенток со снижением минеральной плотности костной ткани на уровне 5% или выше исходного уровня после 6-месячного применения медроксипрогестерона ацетата подкожно или лейпролиду и через 6 месяцев после прекращения лечения (исследование 268 и 270, объединенные).

| <b>Показатель минеральной плотности костной ткани</b> | <b>Медроксипрогестерона ацетат подкожно<br/>n/N* (%)</b> | <b>Лейпролид<br/>n/N* (%)</b> | <b>p-значение**</b> |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| <i>Окончания лечения (6 месяцев терапии)</i>          |                                                          |                               |                     |
| Позвоночник                                           | 12/208 (5,8 %)                                           | 85/229 (37,1 %)               | <0,001              |
| Бедро в целом                                         | 1/207 (0,5 %)                                            | 25/227 (11,0 %)               | <0,001              |

| <i>Визит через 12 месяцев (6 месяцев без лечения)</i> |               |                 |        |
|-------------------------------------------------------|---------------|-----------------|--------|
| Позвоночник                                           | 8/166 (4,8 %) | 32/178 (18,0 %) | <0,001 |
| Бедро в целом                                         | 3/166 (1,8 %) | 25/178 (14,0 %) | <0,001 |

\* N - количество пациенток с уменьшением минеральной плотности костной ткани на уровне <sup>3</sup> 5%; N - общее количество пациенток.

\*\* хи-квадрат.

По результатам анализа соотношения риск/польза применения инъекций медроксипрогестерона ацетата следует рассмотреть возможность применения других методов контроля рождаемости или лечения эндометрия женщинам, имеющим такие факторы риска развития остеопороза

- хроническое употребление алкоголя и/или курения;
- хроническое применение лекарственных средств, которые могут уменьшать костную массу, таких как противосудорожные средства или кортикостероиды;
- низкий индекс массы тела или пищевые расстройства, например нервная анорексия или булимия;
- заболевание, связанное с нарушением метаболизма костной ткани;
- многочисленные случаи остеопороза в семейном анамнезе.

Всем пациенткам рекомендуется употреблять кальций и витамин D в достаточном количестве.

*Контрацепция.*

У большинства женщин, которые применяют суспензию медроксипрогестерона ацетата для инъекций, наблюдаются нарушения характера менструального кровотечения (например нерегулярные или непрогнозируемые кровотечения/кровянистые выделения, редко - интенсивные или продолжительные кровотечения). При продолжении применения суспензии медроксипрогестерона ацетата для инъекций во все меньшего количества женщин наблюдаются нерегулярные кровотечения и у все большего числа женщин - аменорея.

В рамках длительного наблюдения типа случай-контроль при применении суспензии медроксипрогестерона ацетата для инъекций отмечалось незначительное повышение или отсутствие повышения общего риска развития рака молочной железы и отсутствие повышения общего риска развития рака яичников, печени или шейки матки, а также длительный защитный эффект -

снижение риска развития рака эндометрия.

Суспензия медроксипрогестерона ацетата для инъекций имеет длительный контрацептивный эффект. Медиана периода контрацепции после последней инъекции препарата для тех, кто забеременел, составляет 10 месяцев с диапазоном 4-31 месяц и не зависит от длительности применения.

Во время лечения медроксипрогестерона ацетат женщины были склонны к увеличению массы тела.

В случае развития желтухи следует рассмотреть возможность не применять повторно данное лекарственное средство.

Пациенток необходимо проинформировать о том, что суспензия медроксипрогестерона ацетата не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

*Гинекология.*

*Лечение вазомоторных симптомов в период менопаузы/Противодействие эндометрия эффектам эстрогенов у женщин в период менопаузы, которые лечатся эстрогеном (гормональная терапия)*

Другие дозы пероральных конъюгированных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом и другие комбинации и лекарственные формы при проведении гормональной терапии (ГТ) не изучали в ходе клинического исследования «Инициатива здоровья женщин» (см. Раздел «Фармакологические свойства»), и при отсутствии сопоставимых данных такие риски следует оценивать как подобные.

Рак молочной железы.

Во время нескольких эпидемиологических исследований у женщин, получавших инъекции депо-прогестагенов, не наблюдалось повышения общего риска развития рака молочной железы по сравнению с женщинами, которые их не получали. Однако у женщин, которые в настоящее время получали инъекции депо-прогестагенов или получали их только несколько лет назад, наблюдалось повышение относительного риска (например 2,0 в рамках одного исследования). Основываясь на этих данных, невозможно сделать вывод, является повышение частоты диагностирования рака молочной железы у женщин, в настоящее время получают такое лечение, следствием более внимательного наблюдения за такими женщинами, биологического эффекта инъекционных прогестагенов или комбинации этих факторов.

## Сердечно-сосудистые расстройства.

Эстрогены в сочетании с прогестинами или без них следует применять для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках нескольких рандомизированных проспективных исследований длительных эффектов (см. Раздел «Способ применения и дозы») комбинированных схем лечения эстрогеном/прогестином у женщин в период постменопаузы сообщалось о повышении риска развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт и венозная тромбоэмболия.

- Заболевания коронарных артерий.

Рандомизированные контролируемые исследования не свидетельствуют о пользе непрерывного комбинированного применения конъюгированного эстрогена и медроксипрогестерона ацетата для сердечно-сосудистой системы. 2 большие клинические исследования «Инициатива здоровья женщин» по применению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата и исследования влияния заместительной терапии эстрогеном/прогестином на сердце (см. Раздел «Фармакологические») продемонстрировали возможность повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в первый год лечения и отсутствие общих преимуществ этой терапии. В рамках исследования «Инициатива здоровья женщин» по изучению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата у женщин, получавших конъюгированные эстрогены/медроксипрогестерона ацетат, наблюдалось повышение риска развития осложнений ишемической болезни сердца (которые определялись как нелетального инфаркта миокарда и смерти, связанная с ишемической болезнью сердца) по сравнению с женщинами, которые получали плацебо (37 по сравнению с 30 на 10000 пациенто-лет). Повышенный риск развития венозной тромбоэмболии наблюдался в первый год и сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

- Инсульт.

В ходе клинического исследования «Инициатива здоровья женщин» по изучению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата у женщин, получавших конъюгированные эстрогены/медроксипрогестерона ацетат, наблюдалось повышение риска развития инсульта по сравнению с таковым у женщин, получавших плацебо (29 по сравнению с 21 на 10000 пациенто-лет). Повышенный риск наблюдался в первый год и сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

- Венозная тромбоэмболия/эмболия легочной артерии.

Гормональная терапия связана с более высоким относительным риском развития венозной тромбоэмболии, то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. В ходе клинического исследования «Инициатива здоровья женщин» по изучению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата у женщин, получавших конъюгированные эстрогены/медроксипрогестерона ацетат, наблюдалась вдвое больше частота развития венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен и эмболии легочной артерии по сравнению с женщинами, которые получали плацебо. Повышенный риск наблюдался в первый год и сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Деменция.

Исследование памяти в рамках «Инициативы по здоровью женщин» (см. Раздел «Фармакологические свойства»), которое было дополнительным исследованием «Инициативы по здоровью женщин» по изучению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата, продемонстрировало повышение риска возможного развития деменции у женщин в возрасте от 65 лет в период постменопаузы. Кроме того, применение конъюгированных эстрогенов/медроксипрогестерона ацетата НЕ предотвращало развития когнитивных нарушений легкой степени у этих женщин. Не рекомендуется применять гормональную терапию для профилактики деменции или когнитивных нарушений легкой степени женщинам в возрасте от 65 лет.

#### Рак яичников.

В ходе некоторых эпидемиологических исследований текущее применение только эстрогенов или эстрогенов в комбинации с прогестинами женщинами в период постменопаузы в течение пяти лет или больше было связано с повышенным риском развития рака яичников. Применение только эстрогенов или эстрогенов в комбинации с прогестинами в прошлом не сопровождалось повышением риска развития рака яичников. Другие исследования не продемонстрировали наличия значимой связи между этими факторами. В рамках исследования «Инициатива здоровья женщин» по изучению конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата сообщалось, что эстроген в сочетании с прогестином повышал риск развития рака яичников, но этот риск не был статистически значимым. В ходе одного исследования женщины, которые получали заместительную гормональную терапию, имели повышенный риск развития летального рака яичников.

#### Рекомендации по сбору анамнеза и медицинского осмотра.

Перед началом любой гормональной терапии следует собрать полный медицинский и семейный анамнез. Во время медицинских осмотров в рамках подготовки к лечению и периодических медицинских осмотров нужно уделять особое внимание измерению артериального давления, обследованию груди, живота и органов таза (с цитологическим исследованием шейки матки).

После приема однократной или многократных доз медроксипрогестерона ацетата в виде инъекций может наблюдаться длительная ановуляция с аменореей и/или нерегулярными менструациями.

#### *Онкология.*

Медроксипрогестерона ацетат может вызывать развитие кушингоидного симптомов.

В некоторых пациентов, принимающих медроксипрогестерона ацетат, возможно угнетение функции надпочечников. Медроксипрогестерона ацетат может снижать уровни АКТГ и гидрокортизона в крови.

Врача/персонал лаборатории необходимо проинформировать о том, что, кроме эндокринных биомаркеров, перечень которых предоставляется в разделе «Особенности применения», применение медроксипрогестерона ацетата за онкологическими показаниям может также вызвать развитие частичной недостаточности надпочечников (снижение реакции гипофизарно-надпочечниковой системы) при проведении пробы с метирапоном. Таким образом, оценку способности коры надпочечников реагировать на АКТГ следует провести к применению метирапону.

После приема однократной или многократных доз медроксипрогестерона ацетата в виде инъекций может наблюдаться длительная ановуляция с аменореей и/или нерегулярными менструациями.

#### Снижение минеральной плотности костной ткани.

Исследований влияния на минеральную плотность костной ткани пероральных форм медроксипрогестерона ацетата или парентеральных форм медроксипрогестерона ацетата в высоких дозах (например, при применении за онкологическими показаниям) не проводилось. Проведение оценки минеральной плотности костной ткани может быть целесообразным для некоторых пациентов, принимающих медроксипрогестерона ацетат в течение длительного времени (см. Выше «Потеря минеральной плотности костной ткани»).

#### Информация о вспомогательные вещества.



В 1 мл препарата Депо-Провера® содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть, по сути, это препарат, который не содержит натрия.

Препарат Депо-Провера® содержит вспомогательные вещества пропилпарабен и метилпарабен, которые могут вызвать легкое раздражение кожи, глаз и слизистых оболочек.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Системного изучения влияния медроксипрогестерона ацетата на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами не проводилось.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Медроксипрогестерона ацетат противопоказан беременным женщинам.

Некоторые сообщения позволяют предположить при определенных условиях наличие связи между экспозицией прогестагенов в матке в первом триместре беременности и патологией половых органов у плода.

Дети, рожденные в результате незапланированных беременностей, наступивших через 1-2 месяца после инъекции медроксипрогестерона ацетата, могут иметь повышенный риск рождения с низкой массой тела, что, в свою очередь, связано с повышенным риском летального исхода в неонатальном периоде. Такой риск низкий, поскольку беременность при применении медроксипрогестерона ацетата наступает нечасто. Полная информация о других лекарственных форм медроксипрогестерона ацетата отсутствует.

Если пациентка забеременела во время применения этого лекарственного средства, его следует проинформировать о существовании возможной угрозы для плода.

### **Применение в период кормления грудью.**

Медроксипрогестерона ацетат и его метаболиты проникают в грудное молоко. Доводы в пользу того, что это может представлять какую-либо угрозу для младенца, отсутствуют.

### **Способ применения и дозы**

Перед применением суспензию для инъекций необходимо хорошо взболтать.

## *Контрацепция.*

Непосредственно перед применением суспензию для инъекции следует энергично взболтать, чтобы обеспечить введение дозы в виде однородной суспензии.

- Внутримышечное применение.

Рекомендуемая доза суспензии для инъекций 150 мг 1 раз в 3 месяца (12-13 недель). Препарат вводят внутримышечно в ягодичную или дельтовидную мышцу. Суспензия для внутримышечного введения не предназначена для подкожного введения.

- Первая инъекция.

Начальное инъекцию следует проводить в течение первых 5 дней после начала обычного менструального цикла, в течение первых 5 дней после родов, если пациентка не кормит ребенка грудью если пациентка кормит ребенка грудью - через 6 недель после родов или позже.

- Вторая и последующие инъекции.

Если интервал между инъекции составляет более 13 недель, следует исключить возможность беременности перед осуществлением следующей инъекции.

- Переход с других методов контрацепции.

При переходе с других методов контрацепции инъекцию препарата следует осуществлять таким образом, чтобы обеспечить непрерывную контрацепции на основе механизма действия обоих методов (например, пациентам, которые переходят из пероральных контрацептивов, следует сделать первую инъекцию препарата в течение 7 дней после приема последней таблетки с активным веществом).

## *Гинекология.*

В случае комбинированной эстроген/прогестиновой терапии для лечения женщин в постменопаузном периоде препарат следует применять в минимальной эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода в целях лечения и рисков для здоровья отдельной пациентки; следует периодически проводить оценку целесообразности такой терапии.

Рекомендуется проводить периодические обследования, по частоте и характеру должны быть подобраны для каждой женщины индивидуально.

Не рекомендуется добавлять прогестин в схему лечения женщинам без интактной матки, за исключением случаев, когда предварительно был диагностирован эндометриоз.

#### *Эндометриоз.*

Инъекции препарата проводят внутримышечно в дозе 50 мг 1 раз в неделю или в дозе 100 мг 1 раз в 2 недели в течение не менее 6 месяцев.

#### *Вазомоторные симптомы в период менопаузы.*

Инъекции препарата осуществляют внутримышечно в дозе 150 мг каждые 12 недель.

#### *Онкология.*

- Рецидивирующий и/или метастатическим раком молочной железы.

Начальная доза медроксипрогестерона ацетата составляет 500-1000 мг в сутки внутримышечно в течение 28 дней. После этого пациентку следует перевести на поддерживающий график применения дозы 500 мг дважды в неделю до тех пор, пока наблюдается ответ на лечение.

- Рецидивирующий и/или метастатическим раком эндометрия или почек.

Рекомендованная начальная доза составляет 400-1000 мг в неделю внутримышечно. Если в течение нескольких недель или месяцев наблюдается улучшение и заболевания стабилизировалось, поддержания улучшения может быть возможным при применении меньшей дозы, составляющей 400 мг 1 раз в месяц.

- Метастатическим раком предстательной железы.

Начальная доза составляет 500 мг в два раза в неделю в течение 3 месяцев. Поддерживающая доза составляет 500 мг 1 раз в неделю.

#### *Печеночная недостаточность.*

Не проводилось никаких клинических исследований влияния заболеваний печени на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата. Однако следует учитывать, что медроксипрогестерона ацетат почти полностью выводится печенью, а стероидные гормоны могут плохо метаболизироваться у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

#### *Почечная недостаточность.*

Не проводилось никаких клинических исследований по оценке влияния заболеваний почек на фармакокинетику медроксипрогестерона ацетата. Однако, поскольку медроксипрогестерона ацетат почти полностью выводится печенью, пациентам с почечной недостаточностью нет необходимости корректировать дозы препарата.

## **Дети**

Препарат Депо-Провера® не показан для применения до наступления менструального периода.

## **Передозировка**

Лечение передозировки должно быть симптоматическое и поддерживающее.

## **Побочные реакции**

Очень часто  $\geq 1/10$ , часто от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечасто от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , редко от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ , частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

### Контрацепция.

Ниже приведен перечень нежелательных побочных реакций, которые наблюдались в клинических исследованиях, включавших более 4200 женщин, принимавших препарат Депо-Провера® с целью контрацепции в течение периода до 7 лет. Реакции приведены в зависимости от частоты. Чаще всего ( $> 5\%$ ) сообщалось о таких побочных реакциях, как увеличение массы тела (69%), уменьшение массы тела (25%), головная боль (16%), нервозность (11%), боль или чувство дискомфорта в животе (11%), головокружение (6%) и снижение либидо (6%).

*Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы).* Редко рак молочной железы.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.* Редко анемия, расстройства со стороны системы крови.

*Со стороны иммунной системы.* Нечасто гиперчувствительность к препарату. Редко анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек.

*Нарушения, связанные с метаболизмом и питанием.* Нечасто: повышение аппетита, снижение аппетита.

*Со стороны эндокринной системы.* Редко продолжалась ановуляция.

*Психические расстройства.* Очень часто нервозность. Часто депрессия, снижение либидо. Нечасто: бессонница. Редко аноргазмия.

*Со стороны нервной системы.* Очень часто: головная боль. Часто: головокружение. Нечасто судороги, сонливость. Редко мигрень, паралич, обмороки.

*Со стороны сосудов.* Нечасто приливы. Редко эмболия и тромбоз.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.* Нечасто одышка. Редко эмболия легочной артерии.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Очень часто: боль в животе, ощущение дискомфорта в животе. Часто тошнота, вздутие живота. Редко ректальное кровотечение.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.* Нечасто: нарушение функции печени. Редко желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.* Часто алопеция, акне, сыпь. Нечасто гирсутизм, крапивница, зуд, хлоазма. Редко приобретенная липодистрофия \*, склеродермия, дерматит, экхимозы, стрии.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани.* Часто боль в спине, боль в конечностях. Редко: артралгия, спазмы мышц.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.* Часто выделения из влагалища, болезненность молочных желез, инфекции мочеполовых путей. Нечасто аномальные маточные кровотечения (нерегулярные, значительные, незначительные, кровянистые выделения), галакторея, тазовая боль, диспареуния, подавления лактации. Редко вульвовагинальные сухость, киста яичника, предменструальный синдром, вагинит, аменорея, масталгия, кровянистые выделения из сосков, отсутствие восстановления репродуктивной функции, ощущение симптомов как при беременности.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.* Часто задержка жидкости, астения. Редко: лихорадка, повышенная утомляемость, реакции в месте инъекции \* персистенция атрофии/вдавливания/вовлечение в месте инъекции \* узлы/уплотнение в месте инъекции \*, боль/болезненность в месте инъекции \*.

*Результаты лабораторных исследований.* Очень часто: увеличение массы тела, уменьшение массы тела. Редко: снижение плотности костной массы, снижение толерантности к глюкозе.

\* Побочная реакция, которая была идентифицирована в послерегистрационный период.

### Гинекология.

Ниже приведен перечень нежелательных побочных реакций, которые возникали во время фазы 3 клинических исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность применения препарата Депо-Провера® в гинекологии. Чаще всего (> 5%) сообщалось о таких побочных реакциях, как аномальное маточное кровотечение (19%), головная боль (12%) и тошнота (10%).

*Со стороны иммунной системы.* Часто чувствительность к препарату. Частота неизвестна: анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек.

*Со стороны эндокринной системы.* Частота неизвестна: длительная ановуляция.

*Психические расстройства.* Часто депрессия, бессонница, нервозность.

*Со стороны нервной системы.* Очень часто: головная боль. Часто: головокружение. Частота неизвестна: сонливость.

*Со стороны сосудов.* Частота неизвестна: эмболия и тромбоз.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Очень часто тошнота.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.* Частота неизвестна: желтуха, холестатическая желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.* Часто алопеция, акне, крапивница, зуд. Нечасто гирсутизм. Частота неизвестна: приобретенная липодистрофия \* сыпь.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.* Очень часто аномальные маточные кровотечения (нерегулярные, значительные, незначительные, кровянистые выделения). Часто выделения из шейки матки, масталгия, болезненность молочных желез. Нечасто галакторея. Частота неизвестна: аменорея, эрозия шейки матки.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.* Часто лихорадка, утомляемость, реакции в месте инъекции \* персистенция атрофии/вдавливания/вовлечение в месте инъекции \*. Нечасто отек, задержка жидкости, узлы/уплотнение в месте инъекции \*, боль/болезненность в месте инъекции \*.

*Результаты лабораторных исследований.* Часто увеличение массы тела. Частота неизвестна: снижение толерантности к глюкозе, уменьшение массы тела.

\* Побочная реакция, которая была идентифицирована в послерегистрационный период.

### Онкология.

Ниже приведен перечень нежелательных побочных реакций, которые возникали в ходе проведения 4 основных исследований, изучавших эффективность и безопасность препарата Депо-Провера® при применении за онкологическими показаниям с участием 1337 женщин.

*Со стороны иммунной системы.* Нечасто ангионевротический отек. Редко гиперчувствительность к препарату. Частота неизвестна: анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

*Со стороны эндокринной системы.* Нечасто кортикоидоподобни эффекты. Частота неизвестна: длительная ановуляция.

*Нарушения, связанные с метаболизмом и питанием.* Часто изменение массы тела. Нечасто: обострение сахарного диабета, гиперкальциемия.

*Психические расстройства.* Часто бессонница. Нечасто депрессия, эйфория, изменения либидо. Редко нервозность. Частота неизвестна: спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы.* Часто: головная боль, головокружение, тремор. Редко инфаркт головного мозга, сонливость. Частота неизвестна: потеря концентрации, адреноподибни эффекты.

*Со стороны органов зрения.* Частота неизвестна: эмболия и тромбоз сосудов сетчатки, диабетическая катаракта, нарушение зрения.

*Со стороны сердца.* Нечасто застойная сердечная недостаточность. Редко: инфаркт миокарда. Частота неизвестна: тахикардия, усиленное сердцебиение.

*Со стороны сосудов.* Нечасто тромбофлебит. Редко эмболия и тромбоз.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.* Нечасто эмболия легочной артерии.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто тошнота, запор, рвота. Нечасто диарея, сухость во рту.

*Со стороны печени.* Редко желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки.* Часто гипергидроз. Нечасто акне, гирсутизм. Редко алопеция, сыпь. Частота неизвестна:

приобретенная липодистрофия \*, крапивница, зуд.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани.* Редко спазмы мышц.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.* Частота неизвестна: глюкозурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.* Часто эректильная дисфункция. Нечасто аномальные маточные кровотечения (нерегулярные, значительные, незначительные кровянистые выделения), масталгия. Частота неизвестна: аменорея, эрозия шейки матки, выделения из шейки матки, галакторея.

*Общие нарушения и изменения в месте введения.* Часто отек/задержка жидкости, повышенная утомляемость, реакции в месте введения \*. Нечасто боль/болезненность в месте инъекции \*. Редко плохое самочувствие, повышение температуры тела. Частота неизвестна: персистенция атрофии/вдавливания/вовлечение в месте инъекции \* узлы/уплотнение в месте инъекции \*.

*Исследования.* Редко: снижение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления. Частота неизвестна: отклонения показателей функции печени, увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов.

\* Побочная реакция, которая была идентифицирована в послерегистрационный период.

## **Срок годности**

5 лет.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в недоступном для детей месте. Не замораживать.

## **Упаковка**

По 3,3 мл суспензии в стеклянном флаконе, по 1 флакону в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.



**Производитель**

Пфайзер Менюфекчуриг Бельгия НП / Pfizer Manufacturing Belgium NV.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Рейксвег 12 Пуурс, 2870, Бельгия / Rijksweg 12 Puurs, 2870, Belgium.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).