|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |
|  | | |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Реафем

**Международное непатентованное название**

Прогестерон

**Лекарственная форма, дозировка**

Мягкие капсулы 100 мг и 200 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнена. Прогестерон.

Код АТХ G03DA04

**Показания к применению**

*Пероральный путь введения*

Гинекологические:

Нарушения, связанные с недостаточностью прогестерона:

- предменструальный синдром

- нарушение менструальных циклов с дизовуляцией или ановуляцией

- доброкачественные мастопатии

- пременопауза

- терапия менопаузы (в дополнение к эстрогенотерапии)

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности

Акушерские:

- Угроза выкидыша или предупреждение привычных выкидышей из-за установленной лютеиновой недостаточности

- Угроза преждевременных родов

*Вагинальный путь введения*

- гипофертильность, первичное или вторичное бесплодие, связанное с частичной или тотальной лютеиновой недостаточностью (дизовуляция, поддержка лютеиновой фазы в ходе оплодотворения *in vitro*, донорство ооцитов)

- угроза раннего выкидыша или предупреждение привычных абортов, связанных с лютеиновой недостаточностью

- профилактика преждевременных родов у женщин из группы риска с короткой шейкой матки ≤25 мм, измеренной между 16 и 24 неделями беременности (18 и 26 недели аменореи).

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

-гиперчувствительность к активному или вспомогательным компонентам препарата

- аллергическая реакция на орехи или сою

- тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, тромбоэмболические нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт),

- внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе;

- кровотечения из влагалища неясного генеза;

- неполный аборт;

- порфирия;

- установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов;

- тяжелые заболевания печени (в т.ч. холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или анамнезе;

- период грудного вскармливания;

- детский и подростковый возраст до 18 лет.

*- С осторожностью:*

- заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС);

- артериальная гипертензия;

- хроническая почечная недостаточность;

- сахарный диабет;

- бронхиальная астма;

- эпилепсия;

- мигрень;

- депрессия;

- гиперлипопротеинемия;

- период лактации

***Необходимые меры предосторожности при применении***

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫМ СРЕДСТВОМ.

Лечение необходимо проводить в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Реафем не применяется:

- при лечении преждевременных родов

- при угрозе абортов

- в качестве контрацептивов.

Если курс лечения начинается слишком рано в начале месячного цикла, особенно до 15-го дня цикла, могут произойти укорачивание цикла или развиться кровотечения.

В случае маточных кровотечений нельзя назначать препарат до уточнения их причины (например, обследования полости матки).

Из-за тромбоэмболических и метаболических рисков, которые нельзя полностью исключить, следует прекратить прием в случае наступления:

- зрительных нарушений (таких как потеря зрения, двоение в глазах, сосудистые поражения сетчатки)

- тромбоэмболических венозных или тромботических осложнений (независимо от их локализации)

- сильных головных болей.

При тромбофлебическом анамнезе пациентка должна находиться под тщательным наблюдением.

В случае появления в процессе лечения аменореи необходимо убедиться в том, что речь не идет о беременности.

Более 50% ранних самопроизвольных абортов вызваны генетическими осложнениями. Назначение прогестерона по рекомендации врача показано в случае недостаточности секреции желтого тела.

Реафем содержит арахисовое масло, соевый лецитин и может вызвать реакции гиперчувствительности (крапивницу и анафилактический шок).

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

При гормональной терапии менопаузы эстрогенами необходимо назначение прогестерона не меньше чем на 12 дней за цикл.

Совместно применение с другими препаратами может вызвать усиление метаболизма прогестерона и изменение действия препарата.

Так бывает в случаях с:

- индукторами печеночных ферментов, такими как барбитураты, противоэпилептические препараты (фенитоин), рифампицин, фенилбутазон, спиронолактон и гризеофульвин (эти препараты вызывают повышенный метаболизм на печеночном уровне)

- некоторые антибиотики (ампициллины, тетрациклины) вызывают изменения в кишечной микрофлоре, последствием которых является изменение энтерогепатического стероидного цикла

- препараты содержащие зверобой *(Hypericum perforatum)*.

Прогестагены могут вызвать снижение переносимости глюкозы, вследствие этого необходимо увеличить потребность в инсулине или других противодиабетических препаратах у больного диабетом.

Биодоступность прогестерона может быть снижена у курящих пациенток и при чрезмерном употреблении алкоголя.

***Специальные предупреждения***

*Применение в педиатрии*

Не применимо

*Во время беременности или лактации*

Препарат не снижает фертильность у женщин репродуктивного возраста.

Применение препарата Реафем не противопоказано во время беременности, в том числе в первые недели.

Поступление прогестерона в грудное молоко недостаточно изучено, в связи с чем следует избегать его назначения во время кормления грудью.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

***Пероральный путь введения***

В среднем доза составляет 200-300 мг прогестерона в день, распределенных на 1 или 2 приема, т.е. 200 мг вечером перед сном и 100 мг утром, при необходимости.

*При лютеиновой недостаточности* (предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, пременопауза, доброкачественные мастопатии): лечение следует проводить в течение 10 дней за цикл, обычно с 17-го по 26-й дни включительно.

*При терапии менопаузы*: поскольку отдельно эстрогенотерапия не рекомендована, прогестерон добавляется в последние две недели каждого терапевтического курса, за которыми следует прекращение любого замещающего лечения длительностью около одной недели, в ходе которого может наблюдаться кровотечение воздержания.

При угрозе преждевременных родов: 400 мг прогестерона каждые 6-8 часов в зависимости от клинических результатов, полученных в течение острой фазы, затем в поддерживающей дозировке (например, 3 раза по 200 мг в день) до 36-й недели беременности.

***Вагинальный путь введения***

В среднем доза составляет 200 мг прогестерона в день (т.е. 1 капсула по 200 мг или две капсулы по 100 мг, распределенные на 2 приема, 1 утром и 1 вечером), которую вводят глубоко во влагалище. Доза может быть увеличена в зависимости от реакции пациентки.

При частичной лютеиновой недостаточности (дизовуляция, нарушения менструального цикла): лечение следует проводить 10 дней за цикл, обычно с 17-го по 26‑й дни из расчета 200 мг прогестерона в день.

При бесплодии с полной недостаточностью лютеиновой фазы (донорство ооцитов): доза прогестерона составляет 100 мг прогестерона на 13-й и 14-й дни цикла переноса, затем 100 мг прогестерона утром и вечером с 15-го по 25-й дни цикла. В случае начальной стадии беременности, начиная с 26-го дня доза увеличивается со 100 мг прогестерона в день до максимума в 600 мг прогестерона в день, распределенных на три приема. Эту дозировку следует соблюдать до 60-го дня.

При поддержке лютеиновой фазы при оплодотворении *in vitro* лечение следует проводить, начиная с вечера дня переноса, из расчета 600 мг прогестерона в три приема – утром, днем и вечером.

При угрозе выкидыша или при предупреждении привычного выкидыша из-за лютеиновой недостаточности средней дозировкой является 200-400 мг прогестерона в день в два приема до 12-й недели беременности. Капсула должна быть введена глубоко во влагалище.

Для предотвращения преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки дозировка составляет 200 мг в день вечером перед сном в период с 20 по 34 недели беременности.

*Дети*

Применение противопоказано детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

*Пациенты пожилого возраста*

Данные отсутствуют

***Метод и путь введения***

Перорально и вагинально.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* усиление побочных эффектов свидетельствует о передозировке.

Они спонтанно исчезают при уменьшении дозы препарата.

У некоторых пациенток, имеющих нестабильную эндогенную секрецию в анамнезе, обычная доза прогестерона может оказаться чрезмерной и проявиться в особой чувствительности к препарату или слишком низкой сопутствующей эстрадиолемии.

*Лечение:* уменьшение дозы или назначение прогестерона вечером перед сном в течение десяти дней. В случае сонливости или скоропроходящего ощущения головокружения необходимо перенести начало лечения на более поздний срок в цикле (например, 19-й день вместо 17-ого). В случае укорочения цикла или мажущих кровянистых выделений, необходимо проверить, что эстрадиолемия достаточна в пременопаузе и при замещающей гормональной терапии менопаузы.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Нарушения со стороны репродуктивной системы

*Часто*

* Нарушения цикла
* Аменорея
* Кровотечения между циклами

*Нечасто*

* Мастодиния

Нарушения со стороны нервной системы

*Часто*

* Головная боль

*Нечасто*

* Сонливость
* Преходящее головокружение

*Очень редко*

* Депрессия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Нечасто*

* Рвота
* Диарея
* Запор

*Редко*

* Тошнота

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

*Нечасто*

* Холестатическая желтуха

Нарушения со стороны иммунной системы

*Очень редко*

* Крапивница

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Нечасто*

* Зуд
* Акне

*Очень редко*

* Хлоазма

*При вагинальном применении***:**

Несмотря на возможности появления локального раздражения (лецитин сои), никакой локальной непереносимости (жжение, зуд или жирные выделения) не наблюдалось в ходе различных клинических исследований.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна капсула содержит

*активное вещество -* прогестерон натуральный микронизированный

100 мг (для дозировки 100 мг)

*активное вещество -* прогестерон натуральный микронизированный

200 мг (для дозировки 200 мг)

*вспомогательные вещества:* масло арахисовое, лецитин соевый

*состав оболочки капсул:* желатин 150 Блюм, глицерол 99%, титана диоксид (Е 171).

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Овальные капсулы, белого цвета с желтоватым оттенком

**Форма выпуска и упаковка**

По 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки повинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 (для 100 мг и 200 мг) контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 ºС до 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Laboratorios Leon Farma S.A.

Полигоно Индустриал Наватеера, Ла Валлина С/Н 24008

Виллакъюиламбре (Леон) – Испания

Тел: + 4191 649 4741

**Держатель регистрационного удостоверения**

BIH Pharmacetuicals Ltd

51 B, Bulgaria blvd, office B 14,

1404 София, Болгария

Тел. +359 892 290 915

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственная ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО "Биофармед"

Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, улица Муканова, дом 241, кв. 42, почтовый индекс 050008

Тел: 8(727) 313 74 96, 313 74 97,

e-mail: too.biofarmed@mail.ru