

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» октября 2019 г
№N024211

**Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного средства**

Дюфастон®

Торговое название

Дюфастон®

Международное непатентованное название

Дидрогестерон

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - дидрогестерона микронизированного 10 мг,
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза (НРМС 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид безводный коллоидный, магния стеарат

оболочка: Опадрай Y-1-7000 белый: (макрогол 400, гипромеллоза (НРМС 2910), титана диоксид (Е-171).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с надписью «155» по обе стороны от риски на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены.

Производные прегнадиена. Дидрогестерон.

Код АТХ G03DB01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема внутрь дидрогестерон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) от 0.5 до 2.5 часов. Абсолютная биодоступность дидрогестерона при дозе 20 мг внутрь (при сравнении с 7.8 мг внутривенно) составляет 28%.

Распределение. При стабильной концентрации дидрогестерона при внутривенном введении объем распределения около 1400 л. Дидрогестерон и ДГД связываются с протеинами плазмы крови более чем на 90%.

Метаболизм. После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20- α -дигидродидрогестерона (ДГД) достигает пика примерно через 1.5 часа после приема дозы. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем дидрогестерона. Отношения AUC (площади под кривой) и C_{max} (максимальной концентрации) ДГД и дидрогестерона составляют примерно 40 и 25, соответственно. Периоды полувыведения дидрогестерона и ДГД в среднем 5–7 часов и 14–17 часов, соответственно. Основной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является присутствие 4,6-диен-3-1 конфигурации исходного соединения и отсутствие 17- α -гидроксилирования. Это объясняет отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Выведение. После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс плазмы 6,4 л/мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 часа. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

Зависимость от дозы и времени. Фармакокинетика линейна как при однократном, так и многократном дозировании в интервале от 2.5 до 10 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что параметры фармакокинетики Д и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

Фармакодинамика

Дидрогестерон - это синтезированный аналог прогестерона, активный при приеме внутрь. Дюфастон[®] вызывает полную секреторную трансформацию эндометрия в эстроген-сенсibilизированной матке, тем самым обеспечивая защиту эндометрия от гиперплазии и/или рака, риск который повышается при приеме эстрогенов. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и кортикоидной активностью.

Дюфастон[®] не подавляет овуляцию. Вследствие этого остается возможность зачатия у женщин репродуктивного возраста, принимающих Дюфастон[®].

У женщин в постменопаузе с не удаленной маткой ЗГТ эстрогенами повышает риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление прогестагена предупреждает повышение этого риска.

Показания к применению

- нарушение менструального цикла
- эндометриоз
- дисменорея
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности
- поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
- угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона
- привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона
- предменструальный синдром

При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях:

- для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы
- дисфункциональные маточные кровотечения
- вторичная аменорея

Способ применения и дозы

Предлагаемые режимы приема можно корректировать в зависимости от тяжести состояния и индивидуального ответа на лечение.

Нерегулярные менструации – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Возможно достижение регулярного 28-дневного цикла.

Эндометриоз - по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы.

Дисменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. Лечение продолжать на протяжении 6 месяцев непрерывно.

Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение продолжать непрерывно, в течение минимум 6 последовательных циклов. При наступлении беременности лечение рекомендуется продолжать в течение первых месяцев по схеме, рекомендованной при привычном аборте.

Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

1 таблетка Дюфастона 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, в случае подтвержденной беременности.

Угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем

рецидиве симптомов лечение продолжить приемом эффективной дозы, достигнутой ранее.

Привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия. При возникновении симптомов угрожающего аборта лечение продолжить соответственно данному показанию.

Дисфункциональные маточные кровотечения

Для прекращения кровотечения - по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. Кровопотеря значительно снижается в течение нескольких дней. Через несколько дней после прекращения лечение возможно интенсивное кровотечение отмены. Пациентка должна быть предупреждена об этом.

Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения *с профилактической целью* 1 таблетки (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. После этого лечение можно прекратить, чтобы убедиться в восстановлении регулярности циклов.

Вторичная аменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами.

Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы - в комбинации с непрерывным приемом эстрогенов - по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При необходимости приема 2 таблеток в день, дозу делят на два приема. При приеме дидрогестерона возможны кровотечения отмены.

Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами следует проводить при использовании минимальной эффективной дозы гормонов и на протяжении наиболее короткого курса, сопоставимого с целями лечения и рисками для каждой женщины, при регулярной переоценке рисков и преимуществ.

Предменструальный синдром – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

Дети и подростки младше 18 лет: Нет соответствующих данных по использованию дидрогестерона до менархе.

Безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена.

Для перорального применения. При назначении более высоких доз таблетки следует принимать в несколько приемов в течение дня.

Побочные действия

Частота побочных реакций ранжируется в соответствии со следующим:

- *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 $< 1/1000$);
- с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко – увеличение размеров прогестагензависимых новообразований, (например, менингиома)*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – гемолитическая анемия*.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность.

Нарушения психики: нечасто – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень/головная боль; нечасто – головокружение; редко – сонливость.

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы – гиперчувствительность.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота; нечасто – рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – нарушение функции печени (которые могут сопровождаться желтухой, астенией или недомоганием, болью в животе).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – аллергический дерматит (например, сыпь, зуд, крапивница); редко – ангионевротический отек*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – менструальные нарушения (включая метроррагию, меноррагию, олиго/аменорею, дисменорею и нерегулярные менструации). Болезненность/чувствительность молочных желез; редко – набухание молочных желез.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – отек.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – увеличение массы тела.

Для поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) (см.раздел «Фармакодинамика»):

Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях: вагинальное кровотечение, тошнота, боль во время процедур, головная боль, боли в животе и биохимическая беременность.

Побочные реакции, которые могут возникнуть во время эстроген-прогестагеновой терапии (см. также раздел «Особые указания», а также информацию в инструкции по медицинскому применению эстрогена):

- рак молочных желез, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рак яичников;
- венозная тромбоземболия;

- инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт.

Противопоказания

- следует учитывать противопоказания для эстрогенов, когда они используются в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон
- лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт / выкидыш
- вагинальные кровотечения неустановленной этиологии
- серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов
- гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата
- диагностированные или подозреваемые прогестаген- или эстрогензависимые злокачественные новообразования (например менингиома).
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита - 20-альфа-дигидродидрогестерона (ДГД), который катализируется альдо-кето редуктазой 1С (AKR 1C) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Поэтому метаболизм дидрогестерона и ДГД может повышаться при одновременном приеме препаратов, которые повышают синтез ферментов системы цитохрома, например, антиконвульсантов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулостатиков и противовирусных (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба.

Ритонавир и нелфинавир, известные как мощные ингибиторы энзимов цитохрома, наоборот, проявляют свойства индукторов энзимов при одновременном приеме со стероидами.

Клиническое значение повышения метаболизма дидрогестерона заключается в снижении эффективности.

Дидрогестерон и ДГД в терапевтических концентрациях не подавляют и не индуцируют энзимы цитохрома.

Особые указания

Перед началом приема Дюфастона для лечения маточного кровотечения необходимо исключить органическую причину его возникновения.

Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Если прорывные кровотечения или кровомазания возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после курса лечения, следует установить их причину, сделать биопсию эндометрия с целью исключения злокачественных изменений в эндометрии.

Состояния, требующие прекращения лечения

При появлении одного из нижеперечисленных состояний в первые дни лечения или при усилении их выраженности, следует рассмотреть возможность прекращения терапии:

- исключительно сильная головная боль, мигрень или симптомы, указывающие на ишемию головного мозга
- значительное повышение артериального давления
- признаки венозной тромбоэмболии.

При угрожающем аборте или привычном невынашивании беременности следует контролировать прогрессирование беременности и жизнеспособность эмбриона или плода.

Состояния, требующие пристального наблюдения

Известно, что некоторые редко встречающиеся состояния могут быть зависимыми от половых гормонов и могут возникать или ухудшаться во время беременности и приема препаратов, содержащих половые гормоны. Среди них: холестатическая желтуха, герпес беременных, тяжелый зуд, отосклероз и порфирия.

Пациентки с депрессией в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. При возникновении признаков депрессии прием Дюфастона следует прекратить.

Другие состояния

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентки с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы (Лаппа) или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать Дюфастон®.

В случае назначения Дюфастона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов.

Особые указания при использовании Дюфастона для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы

Необходимо учитывать информацию о безопасности для препарата, содержащего эстроген.

Для лечения симптомов менопаузы в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ) Дюфастон® применяют только тогда, когда симптомы менопаузы значительно ухудшают качество жизни женщины. Периодически, минимум раз в год, необходимо проводить оценку рисков и

преимуществ ЗГТ и продолжать лечение тогда, когда преимущества превышают риски.

Медицинское обследование и наблюдение. Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез. Медицинский осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза) проводят с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения препаратом Дюфастон® рекомендуется динамическое наблюдение (частоту и характер исследований определяют индивидуально). Пациентки должны знать, что обо всех изменениях в молочных железах они должны незамедлительно сообщать их лечащему врачу. Регулярное обследование молочных желез, включая маммографию, проводят в соответствии с принятыми нормами скрининга с учетом клинических показаний.

Гиперплазия эндометрия. Риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме эстрогенов у женщин с не удаленной маткой. В зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена риск может быть выше от 2 до 12 раз по сравнению с женщинами, не принимающими эстрогены. После прекращения приема эстрогенов риск может оставаться в течение минимум 10 лет. Это превышение риска можно предотвратить, добавляя прогестагены как минимум на протяжении 12 дней подряд в рамках 28 дневного цикла/месяца.

Кровотечения прорыва могут наблюдаться в течение первых месяцев лечения. Если кровотечение прорыва наблюдается спустя значительное время после начала лечения или после его прекращения, необходимо обследовать женщину, в том числе выполнить биопсию эндометрия, для исключения малигнизации.

Рак молочной железы

У женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестагенные препараты и, возможно, моноэстрогенные препараты в качестве ЗГТ, повышен риск рака молочной железы (РМЖ), и это зависит от продолжительности лечения.

Обнаружено повышение риска РМЖ у женщин принимавших эстрогены в комбинации с прогестагенами в целях ЗГТ, которое становится значимым через 3 года лечения. После прекращения лечения риск остается повышенным в течение максимум 5 лет. При ЗГТ, особенно комбинированными препаратами, повышается плотность маммографического изображения, что может неблагоприятно сказываться на результатах рентгенологической диагностики РМЖ.

Рак яичника

Рак яичника встречается значительно реже, чем рак молочной железы. Обнаружен несколько повышенный риск у женщин, применяющих монотерапию эстрогеном или эстрогеном в комбинации с прогестагеном в качестве ЗГТ, который проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения применения. Применение

комбинированной ЗГТ может быть связано с таким же или несколько меньшим риском.

Венозная тромбоэмболия. ЗГТ ассоциируется с повышением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии, в 1.3-3 раза. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в более поздний период.

Пациентки с ВТЭ в анамнезе или диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток.

Обычно к факторам риска ВТЭ относят применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительную иммобилизацию, ожирение тяжелой степени (ИМТ более 30 кг/м²), беременность и послеродовой период, системную красную волчанку и диагностированные злокачественные новообразования. В настоящее время не существует единого мнения о взаимосвязи варикозного расширения вен и факторов риска ВТЭ.

Необходимо предпринять профилактические меры по предотвращению ВТЭ у пациенток в послеоперационном периоде. Когда предполагается длительная иммобилизация после операции, особенно на органах брюшной полости или ортопедических операциях на нижних конечностях, следует приостановить ЗГТ, по возможности, за 4-6 недель до операции. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной способности у женщины.

Пациенткам с отсутствием ВТЭ в анамнезе, но у которых есть родственники первой линии с анамнезом тромбоза в молодом возрасте, можно предложить скрининг на выявление врожденных дефектов факторов свертывания после тщательного рутинного обследования (скрининг может выявить только определенный спектр тромбофилических аномалий). При выявлении тромбофилического дефекта, обуславливающего случаи тромбоза у членов семьи, или если выявленный дефект серьезный (такой как дефицит антитромбина, протеина S или протеина C или комбинация этих дефектов), ЗГТ противопоказана.

Пациентки, принимающие противосвертывающие препараты, нуждаются в тщательной переоценке соотношения рисков и преимуществ назначения ЗГТ.

Если ВТЭ развилась на фоне ЗГТ, лечение следует остановить. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Ишемическая болезнь сердца. Женщины с ИБС или без нее, принимавшие препараты для ЗГТ, комбинированные или моноэстрогеновые, не были защищены от инфаркта миокарда.

Относительный риск ИБС при использовании комбинированных препаратов при ЗГТ несколько повышен. Так как исходный абсолютный риск ИБС очень сильно зависит от возраста, количество дополнительных случаев развития ИБС при комбинированной ЗГТ среди здоровых женщин с небольшим стажем менопаузы очень невелико, но повышается с возрастом.

Ишемический инсульт. Комбинированная и моноэстрогенная ЗГТ сопровождается повышением риска ишемического инсульта до 1.5 раз. Относительный риск не изменяется с возрастом или стажем менопаузы. Однако исходный риск ишемического инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом.

Беременность и лактация. На сегодняшний день не существует указаний на то, что использование Дюфастона во время беременности имеет вредные последствия. Нельзя сделать окончательный вывод о влиянии прогестагенов на возникновение гипоспадии.

Эффекты на эмбрио-фетальное или постнатальное развитие совпадают с фармакологическим профилем. Нежелательные эффекты возникали только при воздействии доз, которые существенно превышали максимальные дозы воздействия для человека.

Дюфастон® можно назначать во время беременности при наличии четких показаний.

Неизвестно, выделяется ли дидрогестерон с материнским молоком. Специальных исследований для обнаружения дидрогестерона в молоке матери не проводилось. Прогестагены и их метаболиты обнаруживаются в небольших количествах в грудном молоке. Риск для грудного ребенка не известен. Поэтому прием Дюфастона во время грудного вскармливания не рекомендуется.

Данные о влиянии дидрогестерона на способность к зачатию отсутствуют.

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

Дюфастон® оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

В редких случаях Дюфастон® может вызывать сонливость и/или головокружение, особенно в первые несколько часов после приема. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Передозировка

Симптомы: Имеются ограниченные данные в отношении передозировки у людей. Дюфастон® хорошо переносится при пероральном применении (максимальная суточная доза, принятая человеком, составляет 360 мг).

Лечение: Специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим. Данная информация также применима для передозировки у детей.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«Эбботт Байолоджикалз Б.В.», Ольст, Нидерланды

Владелец регистрационного удостоверения

«Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.», Веесп, Нидерланды.

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

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 Республика Казахстан, г. Алматы,

ул. Ходжанова 92, офис 90

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com