

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ДУФАСТОН® (DUPHASTON®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг;

допоміжні речовини: ядро таблетки – лактоза, моногідрат; гіпромелоза; крохмаль кукурудзяний; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

оболонка: макрогол 400, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовуються при патології статевої системи. Гестагени. Похідні прегнадієну.

Код АТС G03D B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Нерегулярні менструальні цикли;
- ендометріоз;
- дисменорея;
- безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю;
- загрозовий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю.

Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою:

- для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи;
- при дисфункційних маткових кровотечах;
- при вторинній аменореї.

Протипоказання.

- Недіагностована вагінальна кровотеча;
- наявні серйозні захворювання печінки, або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися;
- застосування естрогенів у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон;
- встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату;
- встановлені або підозрювані новоутворення, залежні від статевих гормонів.

Спосіб застосування та дози.

Дози, схема та тривалість лікування можуть коригуватися залежно від тяжкості розладу та клінічної відповіді.

Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи

Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами естроген приймати самостійно протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на день таблетки слід приймати протягом дня. Кровотеча відміни зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону. Застосування комбінованої терапії естрогеном та прогестагеном у жінок у постменопаузі необхідно обмежити мінімальною ефективною дозою та найкоротшим терміном для досягнення терапевтичної цілі, а також періодично слід переглянут ризики для кожної жінки (див. «Особливості застосування»).

Дисфункційна маткова кровотеча

2 таблетки Дуфастону® на день протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном.

Через кілька днів після закінчення такого лікування з'явиться кровотеча відміни.

З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначається по 1 таблетці на день з 11-го по 25-й день циклу.

У разі кістозної геморагічної метропатії призначати 1 таблетку Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу.

У деяких випадках може виявитися необхідним призначення естрогену протягом першої половини циклу. Через кілька днів після припинення такого лікування з'явиться кровотеча відміни.

Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів.

Вторинна аменорея

Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначити з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на день.

Для створення передумов для наступних циклів терапію починати на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день.

Нерегулярні менструальні цикли

Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу.

Ендометриоз

Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на день, слід розподілити рівномірно протягом дня. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Дисменорея

Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на день, слід розподілити рівномірно протягом дня. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю

1 таблетка Дуфастон® на день з 14-го по 25-й день циклу.

Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом першого місяця вагітності у тих же дозах, як і для звичного аборту.

Загроза аборту

Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® спочатку, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози кратні 10 мг на день, слід рівномірно розподілити протягом дня. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин.

Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлене з дозуванням, яке виявилось ефективним.

Звичний аборт

Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на день до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу.

Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, то лікування слід бути продовжити, як це описано у випадку загрози аборту.

Побічні реакції.

При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз.

Наступні побічні реакції спостерігалися з нижченаведеною частотою у клінічних дослідженнях застосування дидрогестерону (n=3324) за показаннями без лікування естрогенами та за спонтанними повідомленнями: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи):

Рідко: збільшення у розмірах прогестагензалежних новоутворень (наприклад менінгіоми).*

Кров і лімфатична система

Рідко: гемолітична анемія*.

Психічні розлади

Нечасто: депресивний настрій.

Імунна система

Рідко: реакції гіперчутливості.

Нервова система

Часто: головний біль і мігрень.

Нечасто: запаморочення.

Рідко: сонливість.

Травний тракт

Часто: нудота.

Нечасто: блювання.

Гепатобіліарна система

Нечасто: порушення функції печінки, що супроводжуються слабкістю, нездужанням, жовтяницею та болем у животі.

Шкіра і підшкірні тканини

Нечасто: алергічний дерматит (наприклад висипання, свербіж і кропив'янка).

Рідко: ангіоневротичний набряк*.

Репродуктивна система і молочні залози

Часто: менструальні порушення (у тому числі метрорагія, менорагія, оліго-/аменорея, дисменорея та нерегулярні менструації), біль у молочних залозах/чутливість молочних залоз.

Рідко: припухлість молочних залоз.

Загальні симптоми і місцеві реакції

Рідко: набряки.

Обстеження

Нечасто: збільшення маси тіла.

*Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, що не спостерігалися у клінічних дослідженнях, були внесені до графі «рідко» на основі того, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу частоти оцінюється не вище 3/х, де $x=3324$ (загальне число суб'єктів спостереження у клінічних дослідженнях).

Побічні реакції, асоційовані з естроген-прогестагеновим лікуванням (див. також розділ «Особливості застосування» та інструкції для медичного застосування препаратів естрогену):

- рак молочної залози, гіперплазія та карцинома ендометрія, рак яєчників;
- венозний тромбоз;
- інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт.

Передозування.

Симптоми.

Дидрогестерон є препаратом з дуже низькою токсичністю. Симптоми, які теоретично можуть виникнути у разі передозування – нудота, блювання, сонливість і запаморочення. Невідомі випадки, коли передозування дидрогестерону призвело до шкідливих наслідків (максимальна денна доза, прийнята людиною, становила 360 мг).

Лікування.

Специфічне лікування не потрібне. У разі передозування може розглядатися симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

За розрахунками більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності.

У літературі описане дослідження, яке показало, що застосування деяких прогестагенів може бути пов'язане з підвищеним ризиком гіпоспадії. Але оскільки до цього часу це не було підтверджено в інших дослідженнях, не можна остаточно визначитися щодо вкладу прогестагенів у розвиток гіпоспадії.

Клінічні дослідження, в яких обмежена кількість жінок лікувалися дидрогестероном на ранніх термінах вагітності, не показали підвищення ризику. Ніяких інших епідеміологічних даних досі немає.

У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Неприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини.

Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями.

Період годування груддю

Немає даних про проникнення дидрогестерону у грудне молоко.

Досвід застосування інших прогестагенів вказує, що прогестагени та їх метаболіти потрапляють у грудне молоко в малих кількостях. Невідомо, чи існує ризик для дитини, тому, дидрогестерон не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Немає доказів, що дидрогестерон у терапевтичних дозах знижує фертильність.

Діти.

Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендується призначати препарат цій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід з'ясувати причину кровотечі.

У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо проривна кровотеча або кров'яністі виділення виникають через деякий час лікування або продовжуються після закінчення лікування, слід встановити причину, в тому числі виключити злоякісне новоутворення ендометрія шляхом проведення біопсії ендометрія.

Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування:

- надзвичайно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява венозної тромбоемболії.

У разі звичного або загрозливого абортів необхідно визначити і перевірити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий.

Стани, що потребують нагляду

Відомо, що на наступні рідкісні випадки можуть впливати статеві гормони, і тому під час вагітності або при застосуванні статевих гормонів може з'явитися або погіршитися: холестатична жовтяниця, герпес вагітних, тяжкий свербіж та отосклероз.

Пацієнткам з депресією в анамнезі слід знаходитися під ретельним наглядом. Якщо тяжка депресія рецидивує, лікування дидрогестероном слід припинити.

Інші стани

Пацієнткам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Наступні застереження стосуються застосування Дуфастон® за показанням «для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи»

Див. також застереження в інструкціях для медичного застосування препаратів естрогенів.

Для лікування постменопаузальних симптомів замісну гормональну терапію слід застосовувати винятково у випадках, коли симптоми негативно впливають на якість життя. В усіх випадках необхідно ретельно оцінювати користь та ризик замісної гормональної терапії не менше одного разу на рік. Замісну гормональну терапію слід продовжувати лише в тому випадку, якщо користь переважає ризик

Медичне обстеження/подальше лікарське спостереження

Перед початком замісної гормональної терапії або при її відновленні після перерви необхідно зібрати повний особистий та сімейний анамнез. Враховуючи дані анамнезу, а

також протипоказання і застереження до прийому препарату, слід провести об'єктивне обстеження пацієнтки (включаючи обстеження тазових органів і огляд молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і характер яких залежать від індивідуальних

особливостей пацієнтки. Жінок слід поінформувати, про які зміни у молочних залозах вони мають повідомляти лікареві або медсестрі (див. нижче *Рак молочної залози*). Обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад, мамографію, слід проводити згідно з діючою практикою скринінгу з урахуванням індивідуальних клінічних потреб пацієнтки.

Гіперплазія та карцинома ендометрія

У жінок з інтактною маткою ризик виникнення гіперплазії та карциноми ендометрія підвищується при тривалій монотерапії естрогенами. Додавання прогестагенів, таких як дидрогестерон, циклічно протягом щонайменше 12 днів на місяць/28-денний цикл або у вигляді постійної комбінованої естроген-прогестагенової терапії у жінок зі збереженою маткою може запобігти надмірному ризику, асоційованому із замісною гормональною терапією лише естрогенами.

Проривні кровотечі та кров'яні виділення можуть виникати протягом перших місяців лікування. Якщо проривні кровотечі або кров'яні виділення виникають після призначення терапії протягом деякого часу, або якщо вони тривають і після закінчення лікування, показане подальше обстеження. Це може означати, що необхідно провести біопсію ендометрія, щоб виключити злоякісність.

Рак молочної залози

Усі наявні дані свідчать про підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову терапію та, можливо, гормональну замісну терапію лише естрогенами. Цей ризик залежить від тривалості застосування замісної гормональної терапії.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія: рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Women's Health Initiative (WHI) та епідеміологічні дослідження показали підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають естроген-прогестагенову замісну гормональну терапію протягом 3 або більше років. Після припинення лікування додатковий ризик зберігається принаймні протягом 5 років. Замісна гормональна терапія, особливо естроген-прогестагенова комбінована терапія, підвищує щільність мамографічних зображень, що може негативно вплинути на радіологічне виявлення раку молочної залози.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає значно рідше за рак молочної залози. Довготривале (щонайменше 5-10 років) застосування замісної гормональної терапії лише естрогенами було пов'язано з дещо підвищеним ризиком раку яєчників. Деякі дослідження, у тому числі WHI, показали, що при довготривалому застосуванні комбінованої замісної гормональної терапії ризик такий самий або дещо нижчий.

Венозна тромбоемболія

Замісна гормональна терапія пов'язана з 1,3-3-разовим підвищенням ризику венозної тромбоемболії, тобто тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Виникнення такої події більш імовірно на першому році замісної гормональної терапії, ніж пізніше.

Пацієнти з відомими тромбофілічними станами мають підвищений ризик венозної тромбоемболії, і замісна гормональна терапія може підвищити цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана цій групі пацієнток.

Загальновизнаними факторами ризику венозної тромбоемболії є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння ($IMT > 30 \text{ kg/m}^2$), вагітність/післяродовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) та рак. Немає єдиної

думки стосовно можливої ролі варикозного розширення вен у виникненні венозної тромбоемболії.

Як і у всіх післяопераційних пацієнтів, профілактичні заходи необхідно розглянути для запобігання венозної тромбоемболії після хірургічного втручання. Якщо планове оперативне втручання потребує подальшої тривалої іммобілізації, рекомендовано тимчасово припинити замісну гормональну терапію за 4-6 тижнів до операції. Доки жінка не набуде повної рухливості, відновлювати лікування не слід.

Жінкам без особистого анамнезу венозної тромбоемболії, але при наявності в анамнезі у родичів першого ступеня тромбозу у молодому віці можна запропонувати скринінг після ретельного обговорення його обмежень (лише частина тромбофілічних дефектів виявляється при скринінгу).

Якщо виявлений тромбофілічний дефект пов'язаний із тромбозом у членів родини або дефект є «тяжким» (наприклад недостатність антитромбіну, протеїну S або протеїну C, або комбінація дефектів), замісна гормональна терапія протипоказана.

У жінок, які вже отримують постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризик замісної гормональної терапії.

Якщо венозна тромбоемболія розвивається після початку терапії, прийом препарату слід припинити. Пацієнток слід поінформувати, що їм слід негайно звернутися до лікаря при виникненні потенційних тромбоемболічних симптомів (наприклад болючий набряк ноги, раптовий біль у грудях, задишка).

Ішемічна хвороба серця

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не виявлено доказів захисту від інфаркту міокарда у жінок з або без ішемічної хвороби серця, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію або замісну гормональну терапію лише естрогенами.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія: відносний ризик виникнення ішемічної хвороби серця під час замісної гормональної терапії незначно підвищений. Оскільки базовий абсолютний ризик ішемічної хвороби серця значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ішемічної хвороби серця через застосування естрогенів-прогестагенів дуже мала у здорових жінок на момент настання менопаузи, але буде зростати у старшому віці.

Ішемічний інсульт

Комбінована естроген-прогестагенова терапія та монотерапія естрогенами асоційована з 1,5-разовим підвищенням ризику ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком або часом від настання менопаузи. Проте, оскільки базовий ризик інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають замісну гормональну терапію, збільшується з віком.

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

Дуфастон® має неістотний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з машинами і механізмами. Нечасто дидрогестерон може викликати невелику сонливість та/або запаморочення, особливо у перші кілька годин після прийому. Тому керувати автомобілем або працювати з механізмами необхідно з обережністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що дидрогестерон та його основний метаболіт дигідродидрогестерон (ДГД) можуть метаболізуватися ізоферментами 3A4 та 2C19 цитохрому Р 450. Тому метаболізм дидрогестерону може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індукують ці ізоферменти, наприклад антиконвульсантів (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробних препаратів (рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та фітопрепаратів, що містять звіробій.

Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту.

Дослідження *in vitro* показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індукують ферменти цитохрому Р450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дидрогестерон є селективним гестагеном, який заміщує деякі функції прогестерону.

Як гестаген, дидрогестерон виключно впливає лише на ендометрій, слизову піхви та цервікального каналу.

Дидрогестерон не пригнічує овуляцію. Це означає, що можливість запліднення яйцеклітини у невагітних жінок при прийомі дидрогестерону залишається.

Дидрогестерон і його метаболіти не мають термогенних властивостей.

У жінок у постменопаузі зі збереженою маткою замісна терапія естрогенами призводить до підвищеного ризику розвитку гіперплазії ендометрія і раку ендометрія. Додавання прогестагенів може запобігти надмірному ризику.

Циклічне додавання дидрогестерону жінкам, у яких ендометрій був стимульований естрогеном, переводить його у фазу секреції.

Дидрогестерон не має маскулінізуючих або вірилізуючих властивостей. Дидрогестерон не має анаболічних або кортикоїдних властивостей.

Фармакокінетика.

На відміну від прогестерону, дидрогестерон не екскретується із сечею у вигляді прегнандіолу. Таким чином, зберігається можливість визначити секрецію ендогенного прогестерону за екскрецією прегнандіолу. При пероральному застосуванні у середньому 63 % дози виводиться із сечею. Повне виведення відбувається через 72 години. Основним його метаболітом є 20-альфа-дигідродидрогестерон (ДГД), який виділяється із сечею у зв'язаному з глюкуроною кислотою стані. Загальною властивістю всіх метаболітів є збереження структури

4,6-дієн-3-она вихідної речовини і відсутність 17-альфа-гідроксильовання, що пояснює відсутність у дидрогестерону естрогенного і андрогенного ефектів.

Після перорального застосування дидрогестерону концентрація у плазмі ДГД значно вища, ніж вихідної речовини. Співвідношення AUC (площа під кривою концентрації у плазмі) становить близько 30.

Дидрогестерон швидко абсорбується. Максимальна концентрація дидрогестерону і ДГД досягається через 0,5-2,5 години.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, біла таблетка зі скошеним краєм, з лінією для розлому та маркуванням «155» з одного боку по обидва боки від лінії розлому. Лінія розлому призначена тільки для полегшення ковтання і не розділяє таблетку на рівні дози.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14, 20 або 28 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди / Abbot Biological B.V., The Netherlands

Місцезнаходження. Веєрвег 12, 8121 AA Ольст, Нідерланди / Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands