

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ДУФАСТОН®
(DUPHASTON®)

Склад.

Діючі речовини: 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг;

допоміжні речовини: ядро таблетки - лактози моногідрат, метилгідроксипропілцелюлоза, 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. Похідні прегнадієну. Гестагени.

Код АТС G03D B01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Замісна гормональна терапія

Протидіє проліферативному ефекту естрогенів на ендометрії під час замісної гормональної терапії у жінок з інтактною маткою в період менопаузи, що виникла внаслідок природних причин або хірургічного втручання.

Розлади внаслідок прогестеронової недостатності:

- дисменорея;
- ендометріоз;
- вторинна аменорея;
- нерегулярні менструальні цикли;
- дисфункційні маткові кровотечі;
- передменструальний синдром;
- загрозовий і звичний аборт, пов'язаний з доведеною прогестероновою недостатністю;
- безплідність, спричинена лютеїновою недостатністю.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Встановлені або підозрювані прогестогензалежні новоутворення. Недіагностована вагінальна кровотеча. Застосування естрогенів у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон, у випадку попередження гіперплазії ендометрія (у жінок, які застосовують естрогени).

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Замісна гормональна терапія:

у комбінації з безперервною терапією естрогенами – 1 таблетка Дуфастону® по 10 мг на добу щоденно протягом останніх 14 днів 28-денного циклу;

у комбінації з циклічною терапією естрогенами – 1 таблетка Дуфастону® по 10 мг на добу протягом останніх 12–14 днів прийому естрогенів;

якщо результати біопсії ендометрія або УЗО свідчать про недостатню прогестагенну відповідь, необхідно підвищити дозу Дуфастону® до 20 мг на добу.

Дисменорея: 10 мг 2 рази на добу з 5-го по 25-й день циклу.

Ендометріоз: 10 мг 2–3 рази на добу з 5-го по 25-й день циклу або постійно.

Дисфункційні кровотечі (для зупинки кровотечі): 10 мг 2 рази на добу протягом 5–7 днів.

Дисфункційні кровотечі (з метою профілактики кровотеч): 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день

циклу.

Аменорея: естрогени 1 раз на добу з 1-го по 25-й день циклу в поєднанні з Дуфастоном® по 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день циклу.

Передменструальний синдром: 10 мг два рази на добу з 11-го по 25-й день циклу.

Нерегулярність циклів: 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день циклу.

Загроза абортів: 40 мг одноразово, далі по 10 мг кожні вісім годин до зникнення симптомів.

Запобігання звичним абортів: 10 мг 2 рази на день до 20-го тижня вагітності.

Безплідність, спричинена лютеїновою недостатністю: 10 мг 1 раз на день з 14-го по 25-й день циклу. Мінімальний курс лікування – 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжувати лікування протягом перших місяців вагітності в тих самих дозах, що і при звичному аборті.

Побічні реакції.

За даними клінічних випробувань і/або постмаркетингового застосування Дуфастону®, спостерігалися побічні ефекти, які упорядковані нижче таким чином: часті (>1/100, <1/10); нечасті (>1/1000, <1/100); рідкі (>1/10000, <1/1000); дуже рідкі (<1/10000), включаючи окремі побічні явища.

Кров і лімфатична система

Дуже рідкі: гемолітична анемія.

Імунна система

Дуже рідкі: реакції гіперчутливості.

Нервова система

Часті: головний біль і мігрень.

Гепатобіліарна система

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

Шкіра і підшкірні тканини

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

Дуже рідкі: ангіоневротичний набряк.

Репродуктивна система і молочні залози

Часті: метрорагія.

Нечасті: біль у молочних залозах/болісність молочних залоз.

Загальні симптоми і місцеві реакції

Дуже рідкі: набряки.

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку з терапією Дуфастоном® з невідомою частотою:

- доброякісні, злоякісні та новоутворення нез'ясованої природи – збільшення розміру прогестогензалежних новоутворень, наприклад менінгіом (див. розділ «Протипоказання»), набрякання молочних залоз;

- при наявності депресії можливе погіршення стану.

Побічні реакції, асоційовані з естроген-прогестагеновим лікуванням (див. також розділ «Особливості застосування»):

- рак молочної залози;
- гіперплазія та карцинома ендометрія;
- пухлини, залежні від статевих гормонів (злаякісні/доброаякісні);
- венозний тромбоз;
- інфаркт міокарду, інсульт.

Передозування.

Даних про наслідки передозування препарату в людей недостатньо. Дидрогестерон добре переноситься при прийманні внутрішньо (максимальна денна доза, прийнята людиною, становила 360 мг).

Специфічних антидотів не існує, і лікування повинно бути симптоматичним.

Вищенаведена інформація також використовують при передозуванні у дітей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

За розрахунком приблизно 35 мільйонів жінок пройшли лікування дидрогестероном. Хоч кількість випадків застосування дидрогестерону під час вагітності важко підрахувати, можна припустити, що приблизно 9 мільйонів плодів піддавалися внутрішньоутробно впливу дидрогестерону (такі численні випадки застосування дидрогестерону під час вагітності пояснюються тим, що в багатьох країнах він має показання для застосування під час вагітності).

За даними спонтанних повідомлень дотепер не виявлено доказів того, що дидрогестерон не можна застосовувати під час вагітності. Проте, проведені дослідження на тваринах є недостатніми для оцінки перебігу вагітності, зважаючи на істотні відмінності метаболічних процесів у шурів і людей. Можливі ризики для людини невідомі.

Обмежені дані щодо безпеки у тварин вказують на те, що дидрогестерон має відстрочені ефекти на пологову діяльність, що обумовлено його прогестагенною активністю.

Дидрогестерон виділяється з материнським молоком. Ризик для дитини, що годується грудним молоком, не можна виключити, тому не слід приймати Дуфастон® під час годування дитини груддю.

Дані про те, що Дуфастон® знижує фертильність, відсутні.

Діти.

Через недостатні дані про безпеку та ефективність застосування Дуфастону® у дітей не рекомендується призначати препарат дітям молодше 18 років.

Особливості застосування.

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

У рідких випадках лікування Дуфастоном® може викликати порушення функції печінки, що супроводжуються клінічними симптомами. Тому Дуфастон® слід з обережністю застосовувати в пацієнок з гострими захворюваннями печінки, а також за наявності захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися. У разі виникнення тяжкої печінкової недостатності прийом препарату необхідно припинити.

У деяких пацієнок можуть виникати проривні кровотечі, яким можна запобігти збільшенням дози.

Стани, які потребують нагляду

За наявності порфірії, депресії в анамнезі та/або їх прогресування під час вагітності або попередньої гормональної терапії, пацієнтки повинні перебувати під ретельним спостереженням. Необхідно мати на увазі, що дані захворювання можуть рецидивувати або їх перебіг може погіршуватися під час лікування Дуфастоном®.

Інші стани

Пацієнткам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Для лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок в постменопаузі замісну гормональну терапію слід починати|розпочинати| тільки|лише| у тому випадку, якщо|у разі , якщо| ці симптоми негативно|заперечний| впливають на якість життя. Періодично, не менше одного разу на рік, слід ретельно оцінювати переваги та недоліки|нестачі| замісної гормональної терапії. Лікування слід продовжувати тільки|лише| в тому випадку, якщо|у тому випадку , якщо| користь переважає недоліки|нестачами|.

Медогляд / подальше|наступне| лікарське спостереження

Перед початком замісної гормональної терапії або при її відновленні|поновленні| після|потім| перерви|перерити| вивчається медична карта пацієнтки (включаючи її сімейний|родинний| анамнез). Враховуючи дані медичної карти, а також протипоказання і застереження до прийому препарату, слід

провести об'єктивне обстеження пацієнтки (включаючи гінекологічний огляд і огляд молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і характер|вдача| яких залежать від індивідуальних особливостей пацієнтки. Жінок слід проінформувати, про які зміни в молочних залозах вони повинні повідомляти свого лікаря|лікарку|.

Регулярні обстеження молочних залоз, включаючи мамографію, слід проводити відповідно до діючої практики скринінгу для здорових жінок і з урахуванням|з врахуванням| індивідуальних клінічних потреб пацієнтки.

Гіперплазія ендометрія

Тривале застосування|вживання| естрогену без додавання|добавляти| прогестагенів| підвищує ризик розвитку гіперплазії ендометрія і карциноми ендометрія у жінок з|із| інтактною маткою. Цей ризик можна значною мірою|значною мірою| усунути шляхом застосування естрогенної терапії протягом, як мінімум, 12 днів на цикл у поєднанні з прийомом прогестагену|, такого як дидрогестерон|.

Рак молочної залози

Рандомізовані плацебо-контрольовані| дослідження продемонстрували, що у жінок, які приймають естроген, комбінації естрогену і прогестагену| або тиболону| в рамках|у рамках| замісної гормональної терапії протягом декількох років, значно підвищується ризик розвитку раку молочної залози. Для будь-якої|усякої| замісної гормональної терапії цей підвищений ризик виникає протягом двох років лікування і підвищується при продовженні терапії. Протягом двох (максимум 5) років після|потім| припинення лікування цей ризик повертається до вихідного рівня.

Венозна тромбоемболія

Замісна гормональна терапія асоціюється з|із| підвищеним відносним ризиком виникнення венозної тромбоемболії, тобто глибокого венозного тромбозу або емболії легеневої артерії. В ході одного рандомізованого контрольованого дослідження і епідеміологічних досліджень було виявлено, що у пацієнток, які одержують|минають| замісну гормональну терапію, ризик розвитку венозної тромбоемболії в 2-3 рази вищий, ніж у жінок, які не застосовують цей вид терапії. Ризик виникнення цієї хвороби вище в перший рік замісної гормональної терапії, ніж згодом.

В цілому|загалом|, чинники|фактори| ризику виникнення венозної тромбоемболії наступні|слідуючі|:

- наявність тромбоемболії в анамнезі;
- генетична схильність до захворювання;
- сильне ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$);
- системний червоний вовчак.

Єдиної думки щодо|відносно| можливої ролі варикозного розширення вен в розвитку венозної тромбоемболії не існує.

Підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії існує для пацієнток з|із| повторною венозною тромбоемболією в анамнезі або встановленою|установленою| тромбофілією. Замісна гормональна терапія може посилити цей ризик. Виходячи з анамнезу життя або сімейного|родинного| анамнезу венозної тромбоемболії, а також повторного спонтанного абортів, перш за все|передусім| слід провести обстеження, щоб|аби| виключити схильність до тромбофілії. Застосування замісної гормональної терапії у цих пацієнток протипоказане до тих пір, поки не будуть ретельно оцінені чинники|фактори| ризику розвитку тромбофілії або не буде розпочата антикоагулянтна терапія. У жінок, які вже проходять|минають| антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити|важити| переваги і недоліки|нестачі| замісної гормональної терапії.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії може тимчасово підвищитися при тривалій іммобілізації, після|потім| перенесення серйозної травми або складної хірургічної операції. Як і відносно всіх прооперованих хворих, після|потім| операції слід приділяти особливу увагу профілактичним заходам для запобігання розвитку венозної тромбоемболії. Якщо після|потім| планової операції (зокрема, операції у черевній порожнині або ортопедичній операції на нижніх кінцівках|скінченностях|) очікується тривала іммобілізація, то за 4-6 тижнів до операції слід перервати замісну гормональну терапію і відновити її тільки|лише| після того, як жінка знову набуде повної|цілковитої| рухливості.

• Якщо венозна тромбоемболія розвивається після початку терапії, слід припинити прийом препарату. Пацієнток слід проінформувати, що вони повинні негайно звернутися|обертатися| до свого

лікаря|лікарки| при виникненні потенційних тромбоемболічних симптомів (наприклад: хворобливе|болюче| опухання ноги, раптовий біль в грудях або задишка).

Ішемічна хвороба серця

Рандомізовані контрольовані дослідження не виявили будь-якої позитивної дії на розвиток ішемічної хвороби серця протягом лікування комбінацією кон'югованих| естрогенів і медроксипрогестерону| ацетату. Два великі клінічні дослідження продемонстрували можливість|спроможність| підвищеного ризику серцево-судинної захворюваності в перший рік лікування і відсутність будь-яких ознак загальної|спільної| позитивної дії.

Гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт)

В ході одного великого рандомізованого клінічного дослідження у здорових жінок протягом|у рамках| лікування комбінацією кон'югованих естрогенів| і медроксипрогестерону| ацетату, був виявлений підвищений ризик розвитку ішемічного гострого порушення мозкового кровообігу.

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

Дуфастон® не впливає або має неістотний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з машинами і механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводилися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дидрогестерон – це активний при застосуванні внутрішньо гестаген, який спричиняє повну секреторну трансформацію ендометрія в естрогенстимульованій матці і таким чином забезпечує захист проти зумовленого естрогенами ризику гіперплазії і/або карциноми ендометрія. Препарат призначений для лікування всіх випадків ендогенної недостатності прогестерону. Дидрогестерон не має естрогенних, андрогенних, анаболічних, кортикоїдних і термогенних властивостей.

Фармакокінетика.

При пероральному введенні в середньому 63 % дози виводиться із сечею. Повне виведення – через 72 години. Дидрогестерон повністю метаболізується. Основним його метаболітом є 20-альфа-дигідродидрогестерон (ДГД), який виділяється із сечею у зв'язаному з глюкуроновою кислотою стані. Загальною властивістю всіх метаболітів є зберігання структури 4,6-дієн-3-она вихідної речовини і відсутність 17-альфа-гідроксилювання, що пояснює відсутність у дидрогестероні естрогенного і андрогенного ефекту. Після перорального введення дидрогестерону концентрація в плазмі ДГД значно вища, ніж вихідної речовини. Співвідношення АUC (площа під кривою концентрації в плазмі) і Ст_{max} (максимальна концентрація в плазмі) ДГД і дидрогестерону становить 40 і 25 відповідно.

Дидрогестерон швидко абсорбується. Максимальна концентрація дидрогестерону і ДГД досягається через 0,5–2,5 години. Середній період напіввиведення становить 5–7 і 14–17 годин відповідно.

На відміну від прогестерону, дидрогестерон не екскретується із сечею у вигляді прегнандіолу. Таким чином, зберігається можливість визначити секрецію ендогенного прогестерону за екскрецією прегнандіолу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кругла, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою, біла таблетка зі скошеним краєм, лінією для розлому, маркуванням у вигляді літери „S”, трикутником під нею з одного боку і „155” – з іншого боку по обидва боки від лінії для розлому; діаметр таблетки – 7 мм; маса таблетки – 144 мг; лінія для розлому призначена тільки для полегшення ковтання і не розділяє таблетку на рівні дози.

Термін придатності. 5 років.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C в сухому та недоступному для дітей місці. Для захисту від вологи блистер слід тримати в картонній коробці.

Упаковка. По 20 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом

Виробник. Солвей Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Місцезнаходження. Solvay Biologicals B.V., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands.

Адреса представництва в Україні: 04114 м. Київ, вул. Вишгородська, 63

тел.: (044) 224-53-00, 224-53-02, 224-53-03; адреса в Інтернеті: www.solvay-pharma.com.ua.