

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дюфастон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дидрогестерон

Каждая таблетка содержит 10 мг дидрогестерона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 111,1 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне, с гравировкой «155» с обеих сторон от риски.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Дюфастон показан к применению у взрослых женщин в возрасте от 18 лет и старше.

*Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона:*

- эндометриоз;
- бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы;
- угрожающий выкидыш;
- привычный выкидыш;
- предменструальный синдром;
- дисменорея;
- нерегулярные менструации;
- вторичная аменорея;
- дисфункциональные маточные кровотечения;
- поддержка лютеиновой фазы при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

*Заместительная гормональная терапия (ЗГТ):*

- для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках

ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной (сохраненной) матке.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Продолжительность терапии и дозы могут быть скорректированы с учетом индивидуального клинического ответа пациентки и степени выраженности патологии в пределах режима дозирования препарата, представленного ниже:

Эндометриоз	По 10 мг 1–3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Рекомендуется начинать с максимальной дозы.
Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы)	По 10 мг в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом, циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше.
Угрожающий выкидыш	40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов.
Привычный выкидыш	По 10 мг 2 раза в сутки до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы.
Предменструальный синдром	По 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день менструального цикла.
Дисменорея	По 10 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла.
Нерегулярные менструации	По 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день менструального цикла.
Вторичная аменорея	Препарат эстрогена 1 раз в сутки с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день менструального цикла.
Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения)	По 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 или 7 дней.

Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения)	По 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день менструального цикла.
Поддержка лютеиновой фазы при проведении ВРТ	По 10 мг 3 раза в сутки начиная со дня забора яйцеклетки и продолжать в течение 10 недель (если беременность подтверждена). В случае пропуска приема препарата пациентка должна принять таблетку как можно раньше и проконсультироваться с врачом.
ЗГТ в сочетании с эстрогенами	<p>При непрерывном последовательном режиме – по 10 мг дидрогестерона в сутки в течение 14-ти последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 7-дневными перерывами) – по 10 мг дидрогестерона в сутки в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов.</p> <p>Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствуют о недостаточной реакции на препарат прогестагена, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг.</p> <p>При приеме дидрогестерона в дозе 20 мг в сутки таблетки следует распределить в течение дня (утро/вечер). Обычно кровотечение «отмены» наступает во время приема дидрогестерона. Применение комбинированной ЗГТ должно проводиться минимальной эффективной дозой и с минимальной продолжительностью с учетом цели лечения. Риски ЗГТ должны оцениваться индивидуально для каждой женщины и периодически пересматриваться.</p> <p>В случае пропуска приема препарата пациентка должна принять таблетку как можно раньше в течение 12 часов от обычного времени приема. Если прошло более 12 часов, пропущенную таблетку принимать не следует, на следующий день пациентка должна принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность «прорывного» кровотечения или «мажущих» кровянистых выделений.</p>

#### Дети

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

#### Способ применения

Внутрь.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к дидрогестерону и/или к любому из вспомогательных

веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Диагностированные или подозреваемые злокачественные гормонозависимые новообразования, обусловленные половыми гормонами (в том числе менингиома).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени).
- Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной недостаточности.
- Период грудного вскармливания.
- Порфирия, в настоящее время или в анамнезе.
- Возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет.
- Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ.

#### При комбинации с эстрогенами

*При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ):*

- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения по геморрагическому и ишемическому типу).
- Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Следует соблюдать меры предосторожности при применении препарата Дюфастон в случае:

- депрессии в настоящее время или в анамнезе;
- состояниях, ранее появившихся или обострившихся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как: холестатическая желтуха, герпес во время беременности, тяжелый кожный зуд, отосклероз.

При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромбоэмболических состояний, таких как стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию; с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; аденомой

печени; сахарным диабетом с наличием или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигренью или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, родственниц 1-ой линии родства с раком молочной железы).

Перед началом терапии дидрогестероном дисфункциональных маточных кровотечений необходимо исключить органическую причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуются периодические осмотры врача-гинеколога, частота которых устанавливается индивидуально, но не реже 1-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии.

В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью ЗГТ следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов.

ЗГТ следует назначать с целью лечения менопаузальных симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни пациентки. Следует ежегодно оценивать соотношение польза/риск проводимой ЗГТ. Терапию следует продолжать до тех пор, пока потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Имеются ограниченные данные о рисках, связанных с проведением ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы. Вследствие низкого абсолютного риска у молодых женщин соотношение польза/риск для них может быть более благоприятным по сравнению с таковым у женщин старшего возраста.

Если во время применения препарата впервые возникает или усиливается одно из следующих нарушений, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения:

- исключительно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на церебральную ишемию;
- выраженное повышение артериального давления;
- возникновение венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

В случаях угрозы или привычного невынашивания беременности следует провести оценку жизнеспособности плода, а во время лечения необходимо контролировать, продолжает ли развиваться беременность и жив ли эмбрион.

#### Состояния, при которых необходимо наблюдение

Известно, что следующие редко встречающиеся состояния могут быть подвержены влиянию половых гормонов и могут возникнуть или ухудшиться во время беременности или во время применения половых гормонов:

- холестатическая желтуха;
- герпес беременности;
- сильный зуд;
- отосклероз;
- порфирия.

Пациенты с депрессией в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением: если тяжелая депрессия повторяется, лечение дидрогестероном должно быть прекращено.

### Медицинское обследование

Перед началом применения комбинации дидрогестерона и эстрогена (для ЗГТ) должен быть собран полный индивидуальный и семейный анамнез. Следует провести объективное обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности.

Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Пациентка должна быть информирована, о каких изменениях в молочных железах ей следует сообщать врачу (см. подраздел «Рак молочной железы»). Исследования, включающие маммографию, следует проводить в соответствии с общепринятым скринингом, с учетом индивидуальных особенностей и клинической картины.

### Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с интактной маткой риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при длительной монотерапии эстрогенами. В зависимости от продолжительности и дозы эстрогена риск может быть в 2–12 раз выше, чем у женщин, не применяющих препараты эстрогенов. После прекращения лечения эстрогенами этот риск сохраняется в течение как минимум 10 лет.

Циклическое применение прогестагенов, в том числе и дидрогестерона (по крайней мере, в течение 12 дней 28-дневного цикла) или использование последовательного комбинированного режима ЗГТ у женщин с сохраненной маткой могут предотвратить повышенный риск гиперплазии и рака эндометрия при монотерапии эстрогенами.

В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии.

### Рак молочной железы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск возникновения рака молочной железы повышается у женщин, получавших ЗГТ комбинированными препаратами эстрогенов и прогестагенов или при монотерапии эстрогенами. Уровень риска зависит от длительности проведения ЗГТ. *Совместное применение с эстрогенами и прогестагенами*

Результаты метаанализа проспективных эпидемиологических исследований и исследования WHI (исследование «Инициатива во имя здоровья женщин») подтверждают увеличение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих лекарственные препараты, содержащие комбинацию эстрогена и прогестерона в рамках ЗГТ. Риск возрастает примерно через 3 года (от 1 до 4 лет) терапии. Результаты обширного метаанализа показали, что после прекращения лечения избыточный риск со временем будет уменьшаться, а время, необходимое для возврата к исходному уровню, зависит от продолжительности предшествующего применения ЗГТ. Если препараты ЗГТ принимались более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет и более. На фоне приема препаратов для ЗГТ, особенно при комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами, может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы.

### Рак яичников

Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате проведения крупномасштабного метаанализа, свидетельствуют о незначительном повышении риска для женщин, получающих ЗГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами. Повышение данного риска становится очевидным при длительности терапии более 5 лет, а после ее прекращения риск постепенно снижается со временем. Результаты ряда других исследований, в том числе WHI, указывают на то, что комбинированная ЗГТ связана с аналогичным или несколько меньшим риском развития рака яичников (см. раздел 4.8.).

### ВТЭ

ЗГТ связана с 1,3–3-кратным повышением риска возникновения ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность наиболее высока в первый год проведения ЗГТ, чем в последующие. У пациентов с диагностированной тромбофилией отмечается повышенный риск развития ВТЭ, и ЗГТ может увеличивать риск. По этой причине ЗГТ противопоказана таким пациентам.

К факторам риска возникновения ВТЭ относятся прием эстрогенов, пожилой возраст, проведение обширного хирургического вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ), беременность, послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Однозначных данных о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ нет.

При необходимости длительной иммобилизации после хирургических вмешательств, следует прекратить прием препаратов для ЗГТ за 4–6 недель до операции, возобновление приема препарата возможно после полного восстановления двигательной активности женщины.

Женщинам с отсутствием в анамнезе случаев ВТЭ, но с указанием наличия в семейном анамнезе случаев тромбоза в молодом возрасте у ближайших родственников, после проведения подробного консультирования о возможных ограничениях и недостатках терапии может быть предложен скрининг (в ходе скрининга выявляется только часть наследственных дефектов системы гемостаза).

В случае выявления тромбофилии, ассоциированной с тромбозом, у членов семьи или в случае наличия тяжелого дефекта (например, недостаточность антитромбина III, протеина S, протеина S, или комбинация дефектов), проведение ЗГТ противопоказано.

Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо тщательно оценить пользу/риск назначения ЗГТ. До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препараты для ЗГТ не назначаются. Если тромбоз развивается после начала терапии, ЗГТ следует отменить.

Необходимо срочно обратиться к врачу в случае появления любого из симптомов, свидетельствующих о возможной тромбоэмболии (болезненная отечность нижних конечностей, внезапная боль в грудной клетке, одышка, нарушение зрения).

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований, указывают на отсутствие защитного эффекта в отношении развития инфаркта миокарда у женщин с и без наличия ИБС, получающих ЗГТ в виде комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами или монотерапии эстрогенами.

#### *Совместное применение с эстрогенами и прогестагенами*

Относительный риск развития ИБС незначительно повышается в ходе проведения комбинированной ЗГТ. Абсолютный риск возникновения ИБС зависит от возраста. Число случаев ИБС, связанных с применением ЗГТ, у здоровых женщин в возрасте близком к наступлению естественной менопаузы очень низкое, однако риск повышается с возрастом.

#### Ишемический инсульт

Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами или только эстрогенами связана с 1,5-кратным повышением риска возникновения ишемического инсульта. Относительный риск не изменяется с возрастом и не зависит от времени наступления менопаузы. Однако, частота развития инсульта зависит от возраста, а общий риск развития инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной недостаточности, не следует принимать препарат.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Согласно данным *in vitro*, основной активный метаболит 20 $\alpha$ -дигидродигестерон (ДГД) и в меньшей степени также дидрогестерон в основном метаболизируются CYP3A4.

Лекарственные средства, которые увеличивают клиренс прогестагенов (снижают эффективность из-за индукции фермента), например: барбитураты, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампицин и препараты против ВИЧ, такие как ритонавир, невиварин и эфаверенз, а также, возможно, препараты, содержащие траву зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Увеличение клиренса дидрогестерона может привести к клиническому снижению эффекта и изменению характера кровотечения.

#### Лекарственные средства с различающимся влиянием на клиренс прогестагенов

Многие комбинации ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), при одновременном приеме с прогестагенами могут повышать или понижать концентрацию прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях общий эффект этих изменений может быть клинически значимым.

По этой причине при их одновременном приеме следует ознакомиться с информацией о препаратах для лечения ВИЧ/ВГС, чтобы определить потенциальные взаимодействия и любые связанные с ними рекомендации.

#### Лекарственные средства, снижающие клиренс прогестагенов (ингибиторы ферментов)

**Клиническая значимость возможных взаимодействий с ингибиторами ферментов неизвестна. Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может повысить плазменные концентрации прогестагенов.**

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. К настоящему времени отсутствуют данные об отрицательном влиянии дидрогестерона при его применении во время беременности.

Препарат может применяться во время беременности (см. раздел 4.1).

Имеются отдельные сообщения о возможной связи риска развития гипоспадии с применением некоторых прогестагенов. Однако, множество различных факторов, влияющих на беременность, не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии прогестагенов на риск возникновения гипоспадии. Результаты клинических исследований, в которых ограниченное число женщин получали дидрогестерон на ранних сроках беременности, не подтвердили увеличения риска гипоспадии. В настоящее время иные эпидемиологические данные отсутствуют.

### Лактация

Отсутствуют данные относительно проникновения дидрогестерона в грудное молоко. При применении других прогестагенов установлено, что прогестагены и их метаболиты проникают в грудное молоко в небольших количествах. Наличие риска для ребенка не изучено, в связи с чем применение препарата Дюфастон в период грудного вскармливания противопоказано.

## **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Дидрогестерон оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы (легкая сонливость и/или головокружение, особенно в первые часы приема).

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию дидрогестероном по показаниям, не требующим назначения эстрогенов, наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции: головная боль/мигрень, тошнота, рвота, боли в области живота, нарушение менструального цикла, болезненность/чувствительность молочных желез, вагинальное кровотечение.

### Табличное резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях с применением дидрогестерона (n=3483) по показаниям, не требующим назначения эстрогенов, в двух интервенционных исследованиях применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при проведении ВРТ (n=1036), а также в ходе пострегистрационного применения (спонтанные сообщения), наблюдались нежелательные реакции со следующими частотами возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Описание нежелательных реакций представлено в следующей таблице:

Системно-органный класс	Нежелательные реакции			
	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Гемолитическая анемия*
Психические нарушения			Депрессия	
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы		Мигрень/ головная боль	Головокружение	Сонливость
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, рвота, боли в области живота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушения функции печени (с желтухой, астенией или недомоганием, болью в животе)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Аллергический дерматит (например, сыпь, зуд, крапивница)	Отек Квинке*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Вагинальное кровотечение	Нарушения менструального цикла (включая метроррагию, меноррагию, олиго-/аменорею, дисменорею и нерегулярный		Отечность молочных желез

Системно-органный класс	Нежелательные реакции			
	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )
		менструальный цикл); Болезненность/ чувствительность молочных желез		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Увеличение в размере прогестаген-зависимых новообразований (например, менингиома)*
Общие нарушения и реакции в месте введения				Отеки
Нарушения метаболизма и питания			Увеличение массы тела	

\* Нежелательные реакции, которые были описаны в спонтанных сообщениях, но не регистрировались в клинических исследованиях, были отнесены к категории редких нежелательных реакций на основании того, что верхний предел 95 % доверительного интервала их частоты не превышал  $3/x$ , где  $x = 3483$  (суммарное количество участников клинических исследований).

При применении некоторых прогестагенов в сочетании с эстрогенами в рамках ЗГТ отмечены следующие нежелательные реакции:

- рак молочной железы, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рак яичников;
- ВТЭ;
- инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт.

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация*

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

E-mail: npr@roszdravnadzor.gov.ru

info@roszdravnadzor.gov.ru

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

*Республика Казахстан*

Z00T6E5, город Нур-Султан, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78-99-02

Факс: 8 (7172) 78-99-11

E-mail: farm@dari.kz

Сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Киргизская Республика*

720044, г. Бишкек, ул.3-я линия, 25Т

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения в Кыргызской Республике

Телефон: (996) 312-21-92-86

Факс: (996) 312-21-05-08

E-mail: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

*Республика Армения*

0001, Ереван, пр. Комитаса 49/4

«Научный Центр Экспертизы Лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

E-mail: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

Сайт: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

*Республика Беларусь*

220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 2420029

Факс: +375 17 2995358

E-mail: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Данные о случаях передозировки препаратом ограничены. Дидрогестерон хорошо переносился после приема внутрь (максимальная описанная суточная доза составила 360 мг).

Теоретически возможны клинические проявления передозировки препарата: тошнота, рвота, головокружение и сонливость.

##### Лечение

Специфический антидот отсутствует, лечение должно быть симптоматическим.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; прогестаген; производные прегнадиена.

Код АТХ: G03DB01

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Дидрогестерон представляет собой синтетический прогестаген с пероральной биодоступностью, на фоне приема которого происходит переход эндометрия в секреторную фазу в слизистой оболочке матки, подготовленной эстрогенами. Он обеспечивает защиту от повышенного риска развития гиперплазии и/или рака эндометрия, индуцированного эстрогенами. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и глюкокортикоидной активностью.

Дидрогестерон не подавляет овуляцию, в связи с чем при приеме препарата Дюфастон у женщин репродуктивного возраста возможно наступление беременности.

У женщин в постменопаузе с сохраненной маткой заместительная терапия эстрогенами увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление прогестагена предотвращает этот дополнительный риск.

### Клиническая эффективность и безопасность

В рамках рандомизированных клинических исследований (LOTUS I и LOTUS II) сравнения эффективности, безопасности и переносимости пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения было подтверждено следующее:

В изучаемой популяции пациентов коэффициент беременности на 12 неделе гестации (10 неделя беременности) составила 37,6 % и 33,1 % (LOTUS I) и 36,7 % и 34,7 % (LOTUS II) для перорального дидрогестерона и вагинального микронизированного прогестерона, соответственно. Разница в частоте наступления беременности между двумя группами составила 4,7 (95 % ДИ, -1,2; 10,6) (LOTUS I) и 2,0 (95 % ДИ, -4,0; 8,0) (LOTUS II).

В выборке для оценки безопасности, включавшей из 1029 пациентов (LOTUS I) и 1030 пациентов (LOTUS II), которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частота развития наиболее частых нежелательных реакций была сопоставима в обеих группах лечения. В связи с характером изучаемой популяции пациентов/показания ожидается определенное количество аборт/выкидышей на раннем сроке, особенно до 12 недели гестации (10 недели беременности), так как ожидаемая частота наступления беременности в этой временной точке составляет приблизительно 35%.

Профиль безопасности, наблюдаемый в обоих исследованиях LOTUS, соответствует ожидаемому, принимая во внимание хорошо изученный профиль безопасности дидрогестерона и популяцию пациентов/показание.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Абсорбция

После перорального приема дидрогестерон быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) дидрогестерона и его активного метаболита ДГД около 3,2 нг/мл и 57 нг/мл достигаются через 0,5 и 1,5 часа после приема соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) составляет около 9,1 и 220 нг·ч/мл соответственно.

При одновременном приеме однократной дозы дидрогестерона и пищи достижение в плазме крови  $C_{max}$  дидрогестерона задерживается примерно на 1 час, что приводит к снижению  $C_{max}$  примерно на 20%, не влияя на степень воздействия дидрогестерона и ДГД.

Наблюдаемое влияние одновременного приема пищи на  $C_{max}$  дидрогестерона считается клинически не значимым, поэтому препарат Дюфастон можно принимать независимо от приема пищи.

#### Распределение

После внутривенного введения дидрогестерона кажущийся объем распределения составляет примерно 1400 л. Более 90 % дидрогестерона и ДГД связывается с белками плазмы крови.

#### Биотрансформация

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется до ДГД. Главный путь метаболизма, в результате которого образуется основной фармакологически активный метаболит ДГД, осуществляется в цитозоле клеток человека с помощью катализатора альдокеторедуктазы 1С (AKR 1С). Помимо этого существует другой путь метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP), преимущественно CYP3A4, с образованием нескольких менее важных метаболитов. Концентрации основного активного метаболита ДГД достигают пиковых значений в то же время, что и дидрогестерона. Концентрация ДГД

в плазме крови значительно выше, чем у дидрогестерона. Соотношения AUC и  $C_{\max}$  ДГД к дидрогестерону составляют приблизительно 25 и 20 соответственно. Средний период полураспада окончательного выведения как дидрогестерона, так и ДГД составляет около 15 часов. Общим свойством всех метаболитов является сохранение 4,6-диен-3-он конфигурации исходного соединения и отсутствие реакции 17 $\alpha$ -гидроксилирования. Этим объясняется отсутствие у дидрогестерона эстрогенных и андрогенных эффектов.

#### Элиминация

После приема меченного дидрогестерона внутрь в среднем 63 % дозы выводится через почки. Общий плазменный клиренс составляет 6,4 л/мин. Дидрогестерон полностью выводится из организма через 72 часа. ДГД обнаруживается в моче преимущественно в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты.

#### Линейность (нелинейность)

Для дидрогестерона характерна линейная фармакокинетика при одно- и многократном приеме внутрь в диапазоне доз от 2,5 мг до 10 мг.

При сравнении фармакокинетических показателей при одно- и многократном приеме установлено, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяется в результате многократного применения. Равновесная концентрация достигается спустя 3 суток после начала лечения.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

#### Смесь для покрытия пленочной оболочкой белого цвета

Гипромеллоза

Полиэтиленгликоль 400

Титана диоксид (E171)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

5 лет.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 20 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 14 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2, 6 или 8 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Нидерланды

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,

С.Д. Ван Хоутенлаан 36, НЛ-1381 СП Веесп

Тел.: + 31 (0) 294-477000

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1

Тел.: + 7 (495) 258-42-80

Факс: + 7 (495) 258-42-81

E-mail: [abbott-russia@abbott.com](mailto:abbott-russia@abbott.com)

*Республика Казахстан и Кыргызская Республика*

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 г. Алматы, ул. Ходжанова д.92, офис 90

Тел.: +7 (727) 244-75-44

Факс: +7 (727) 244-76-44

[pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com)

*Республика Беларусь и Республика Армения*

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация) в Республике Беларусь

220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503

Тел.: +375 17 259 12 95; +375 17 202 22 96

e-mail: [pv.cis@abbott.com](mailto:pv.cis@abbott.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Дюфастон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>