

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ

П N 011987/01 - 14 02 22

СОГЛАСОВАНО

Дюфастон®

таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг

Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды

АО "ВЕРОФАРМ", Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 14 02 22 20__ г.

Старая редакция			Новая редакция		
Фармакокинетика			Фармакокинетика		
<i>Всасывание</i>			<i>Всасывание</i>		
После приема внутрь дидрогестерон быстро всасывается. Время достижения максимальной концентрации для дидрогестерона варьируется между 0,5 и 2,5 ч. Абсолютная биодоступность дидрогестерона (доза 20 мг для приема внутрь по сравнению с внутривенным введением 7,8 мг) составляет 28 %.			После приема внутрь дидрогестерон быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме крови около 3,2 нг/мл и 57 нг/мл достигаются через 0,5 и 1,5 часа после приема исходного препарата для дидрогестерона и его активного метаболита 20α-дигидродигестерона (ДГД) соответственно. Общее воздействие препарата во времени (AUC) составляет около 9,1 и 220 нг·ч/мл соответственно.		
В таблице представлены фармакокинетические показатели дидрогестерона и 20α-дигидродигестерона (ДГД) после однократного приема 10 мг дидрогестерона:			После однократной дозы пища задерживает достижение пиковой концентрации дидрогестерона в плазме примерно на 1 час, что приводит к снижению пиковой концентрации дидрогестерона в плазме примерно на 20%, не влияя на степень воздействия дидрогестерона и ДГД. Наблюдаемое влияние одновременного приема пищи на пиковую концентрацию		
Фармакокинетические параметры	Дидрогестерон	ДГД			
C _{max} - максимальная концентрация (нг/мл)	2,1	53,0			
AUC _{инфузий} - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (нг×ч/мл)	7,7	322,0			

<i>Распределение</i> После внутривенного введения дидрогестерона объем распределения в состоянии равновесия составляет около 1400 л. Более 90 % дидрогестерона и ДГД связывается с белками плазмы крови. <i>Метаболизм</i> После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется до ДГД. C_{max} основного метаболита ДГД достигается примерно спустя 1,5 часа после приема препарата. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше концентрации дидрогестерона. Соотношения AUC и C_{max} ДГД к дидрогестерону составляют порядка 40 и 25, соответственно. Средний период полувыведения дидрогестерона и ДГД составляет от 5 до 7 и от 14 до 17 часов, соответственно. Общим свойством всех метаболитов является сохранение 4,6-диен-3-он конфигурации исходного соединения и отсутствие реакции 17α-гидроксилирования. Этим объясняется отсутствие у дидрогестерона эстрогенных и андрогенных эффектов. <i>Выведение</i> После приема внутрь меченного дидрогестерона в среднем 63 % дозы выводится через почки (с мочой). 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. <i>Зависимость фармакокинетических</i>	дидрогестерона в плазме считается клинически не значимым. Поэтому препарат Дюфастон® можно принимать независимо от приема пищи. <i>Распределение</i> После перорального введения дидрогестерона кажущийся объем распределения достигает высоких значений и составляет приблизительно 22 000 л. Более 90 % дидрогестерона и ДГД связывается с белками плазмы крови. <i>Метаболизм</i> После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется до ДГД. Уровни основного активного метаболита ДГД достигают пиковых значений в то же время, что и у дидрогестерона. Уровни ДГД в плазме крови значительно выше, чем у исходного лекарственного препарата. 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 17α-гидроксилирования. Этим объясняется отсутствие у дидрогестерона эстрогенных и андрогенных эффектов. <i>Выведение</i> После приема внутрь меченного дидрогестерона в среднем 63 % дозы выводится через почки (с мочой).
---	---

<i>показателей от дозы и времени</i> Для препарата 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 внутрь установлено, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяется в результате многократного применения. Состояние равновесия достигается спустя 3 дня после начала лечения.		Кажущийся общий клиренс препарата дидрогестерона из плазмы крови высокий и составляет примерно 20 л/мин. Дидрогестерон полностью выводится из организма через 72 часа. ДГД обнаруживается в моче преимущественно в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты. <i>Зависимость фармакокинетических показателей от дозы и времени</i> Для препарата 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 внутрь установлено, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяется в результате многократного применения. Состояние равновесия достигается спустя 3 дня после начала лечения.
Особые указания Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить 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		Особые указания Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить 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

“мажущие” кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. <u>В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов.</u> 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. <i>Медицинское обследование</i> Перед началом применения комбинации дидрогестерона и эстрогена (для ЗГТ) должен быть собран полный индивидуальный и семейный анамнез. Следует провести	“прорывные” кровотечения или “мажущие” кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. <u>В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов.</u> 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. <i>Медицинское обследование</i> Перед началом применения комбинации
---	---

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. рак молочной железы). Исследования, включающие маммографию, следует проводить в соответствии с общепринятым скринингом, с учетом индивидуальных особенностей и клинической картины. <i>Гиперплазия и рак эндометрия</i> У женщин с интактной маткой риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при длительной монотерапии эстрогенами. 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. <i>Рак молочной железы</i> Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск возникновения рака молочной железы повышается у женщин, получавших ЗГТ эстроген-прогестагенными препаратами, а также, возможно, при монотерапии	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. рак молочной железы). Исследования, включающие маммографию, следует проводить в соответствии с общепринятым скринингом, с учетом индивидуальных особенностей и клинической картины. <i>Гиперплазия и рак эндометрия</i> У женщин с интактной маткой риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при длительной монотерапии эстрогенами. 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.
--	---

эстрогенами. Уровень риска зависит от длительности проведения ЗГТ. Результаты эпидемиологического исследования 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 три года использования, при этом возвращается к среднему значению в течение нескольких (как правило, пяти) лет после окончания терапии. 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. <i>Рак яичников</i> 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 пяти лет, а после ее прекращения риск постепенно снижается со временем. Результаты ряда других	<i>Рак молочной железы</i> Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск возникновения рака молочной железы повышается у женщин, получавших ЗГТ эстроген-прогестагенными препаратами или при монотерапии эстрогенами. Уровень риска зависит от длительности проведения ЗГТ. 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 три года (от одного до четырёх лет) использования. 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. <i>Рак яичников</i>
---	--

исследований, в том числе WHI, указывают на то, что комбинированная ЗГТ связана с аналогичным или несколько меньшим риском развития рака яичников. <i>Венозная тромбоэмболия</i> ЗГТ связана с 1,3–3-кратным повышением риска возникновения венозной тромбоэмболии (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 венозной тромбоэмболии, и ЗГТ может увеличивать риск. По этой причине ЗГТ противопоказана таким пациентам. К факторам риска возникновения венозной тромбоэмболии относятся прием эстрогенов, пожилой возраст, проведение обширного хирургического вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), беременность, послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Однозначных данных о возможной роли варикозного расширения вен в развитии венозной тромбоэмболии 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	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 пяти 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. <i>Венозная тромбоэмболия</i> ЗГТ связана с 1,3–3-кратным повышением риска возникновения венозной тромбоэмболии (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 венозной тромбоэмболии, и ЗГТ может увеличивать риск. По этой причине ЗГТ противопоказана таким пациентам. К факторам риска возникновения венозной тромбоэмболии относятся прием эстрогенов, пожилой возраст, проведение обширного хирургического
--	---

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 С, 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). <i>Ишемическая болезнь сердца (ИБС)</i> 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	вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), беременность, послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Однозначных данных о возможной роли варикозного расширения вен в развитии венозной тромбоэмболии 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 С, протеина S, или комбинация дефектов), проведение ЗГТ противопоказано. Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо тщательно оценить пользу/риск назначения ЗГТ. До
---	--

комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами или монотерапии эстрогенами. 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. <i>Ишемический инсульт</i> 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. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать препарат.	завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоза 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 тромбоза (болезненная отечность нижних конечностей, внезапная боль в грудной клетке, одышка, нарушение зрения). <i>Ишемическая болезнь сердца (ИБС)</i> 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. 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. <i>Ишемический инсульт</i> 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. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать препарат.
--	---

Руководитель группы регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз»



Щуклин М.