

## **Состав**

*действующее вещество:* дидрогестерон;

1 таблетка содержит дидрогестерона 10 мг;

*вспомогательные вещества:* ядро таблетки - лактоза моногидрат, гипромеллоза; крахмал кукурузный кремния диоксид коллоидный магния стеарат

оболочка: макрогол 400, гипромеллоза, титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белая таблетка со скошенным краем, с линией для разлома и маркировкой «155» с одной стороны по обе стороны от линии для разлома. Диаметр - 7 мм.

Линия для разлома предназначена только для облегчения глотания и не разделяет таблетку на равные части.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой системы. Гестагены. Производные прегнадиена. Код АТХ G03D B01.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Дидрогестерон является селективным гестагеном, который замещает некоторые функции прогестерона.

Как гестаген, дидрогестерон исключительно влияет только на эндометрий, слизистую влагалища и цервикального канала.

Дидрогестерон не угнетает овуляцию. Это означает, что возможность оплодотворения яйцеклетки у небеременных женщин при приеме дидрогестерона остается.

Дидрогестерон и его метаболиты не имеют термогенных свойств.

У женщин в постменопаузе с сохраненной маткой заместительная терапия эстрогенами приводит к повышенному риску развития гиперплазии эндометрия и рака эндометрия. Добавление прогестагенов может предотвратить чрезмерному риску.

Циклическое добавление дидрогестерона женщинам, у которых эндометрий был стимулирован эстрогеном, переводит его в фазу секреции.

Дидрогестерон не имеет маскулизирующих или вирилизирующих свойств. Дидрогестерон не имеет анаболических или кортикоидных свойств.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Проведено двойное слепое, с двойной маскировкой, рандомизированное, многоцентровое исследование с участием двух параллельных групп для сравнения эффективности, безопасности и переносимости дидрогестерона для перорального применения в дозе 30 мг в сутки и интравагинального микронизированного прогестерона в капсулах в дозе 600 мг в сутки для поддержания лютеиновой фазы при применении технологий оплодотворения *in vitro* (LOTUS I).

Проведено рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование с участием двух параллельных групп для сравнения эффективности, безопасности и переносимости дидрогестерона для перорального применения в дозе 30 мг в сутки и интравагинального прогестерона в форме 8% геля (Кринон) в дозе 90 мг в сутки для поддержания лютеиновой фазы при применении технологий оплодотворения *in vitro* (LOTUS II).

Клинические исследования LOTUS I и LOTUS II подтвердили следующее.

Главную цель исследований - доказательство меньшей эффективности приема дидрогестерона по сравнению с интравагинальным микронизированным прогестероном с точки зрения наличия сердечных сокращений у плода на 12-й неделе гестации (10-я неделя беременности) - было достигнуто.

В исследуемой популяции пациентов частота наступления беременности, подтвержденной на 12-й неделе гестации (10-я неделя беременности), составила 37,6% и 33,1% (LOTUS I) и 36,7% и 34,7% (LOTUS II). 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 субъектов исследования для оценки по безопасности (1029 субъектов (LOTUS I) и 1030 субъектов (LOTUS II), которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата) случаи нежелательных явлений, возникших во время

терапии (TEAE), о которых сообщалось чаще всего, были идентичными в обеих исследуемых группах.

В связи с характером исследуемого показания и исследуемой популяции пациентов определенное количество ранних аборт / выкидышей ожидаемой, особенно до 12-й недели гестации (10-й недели беременности), поскольку прогнозируемый показатель частоты наступления беременности в этот период составляет около 35%.

Профиль безопасности, наблюдавшийся в обоих исследованиях LOTUS, отвечал ожидаемому, учитывая установленный профиль безопасности дидрогестерона, а также исследуемую популяцию пациентов и исследуемое показание.

### **Фармакокинетика**

В отличие от прогестерона, дидрогестерон НЕ выводится с мочой в виде прегнандиола. Таким образом, сохраняется возможность определить секрецию эндогенного прогестерона по экскреции прегнандиола.

При пероральном применении в среднем 63% дозы выводится с мочой. Полный вывод происходит через 72 часа. Основным его метаболитом является 20-альфа-дигидродидрогестерон (ПГД), который выделяется с мочой в связанном с глюкуроновой кислотой состоянии. Общим свойством всех метаболитов является сохранение структуры 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17-альфа-гидроксилирования, что объясняет отсутствие в дидрогестерона эстрогенного и андрогенного эффектов.

После перорального применения дидрогестерона концентрация в плазме ПГД значительно выше, чем исходного вещества. Соотношение AUC (площадь под кривой концентрации в плазме) составляет около 30.

Дидрогестерон быстро абсорбируется. Максимальная концентрация дидрогестерона и ПГД достигается через 0,5-2,5 часа.

### **Показания**

- Нерегулярные менструальные циклы;
- эндометриоз;
- дисменорея;
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью;
- поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ);

- угрожающий и привычный выкидыш, связанный с прогестероновой недостаточностью.

Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой:

- для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы;
- при дисфункциональных маточных кровотечениях;
- при вторичной аменореи.

## **Противопоказания**

- Недиагностированное вагинальное кровотечение;
- имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались;
- следует учитывать противопоказания для эстрогенов, если их применять в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон;
- установленная гиперчувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата;
- установленные или подозреваемые прогестагензалежные новообразования (например менингиома).

Лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт / выкидыш.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что основной путь метаболизма, благодаря которому образуется главный фармакологически активный метаболит 20 $\alpha$ -дигидродигестерон (ПГД), катализируется альдокеторедуктаз 1С (AKR 1С) в цитозоле человека. Наряду с цитозольным метаболизмом метаболические преобразования осуществляются изоферментами цитохрома P450 (CYP), почти исключительно изоферментом CYP3A4, что приводит к образованию нескольких незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ПГД является субстратом для метаболического преобразования с помощью CYP3A4. Поэтому метаболизм дидрогестерона и ПГД может ускоряться при одновременном приеме веществ, индуцируют ферменты цитохрома P450, таких как антиконвульсанты (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробные препараты (например рифампицин, рифабутин, невирапин,

эфабиренз) и фитопрепараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба.

Ритонавир и нелфинавир известны как сильные ингибиторы ферментов цитохрома, демонстрируют ферментоиндуцирующие свойства при одновременном применении с нестероидными гормонами. Клинически повышенный метаболизм дидрогестерона может привести к снижению эффекта.

Исследования *in vitro* показали, что дидрогестерон и ПГД в клинически значимых концентрациях не подавляют но не индуцируют ферменты цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

### **Особенности применения**

Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологической кровотечения следует исключить органическую причину кровотечения.

В первые месяцы лечения могут возникать прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если прорывное кровотечение или кровянистые выделения продолжают возникать через некоторое время лечения или продолжаются после окончания лечения, следует установить причину, в том числе, в случае необходимости, исключить злокачественное новообразование эндометрия путем проведения биопсии эндометрия.

Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается при применении препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения:

- очень сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга;
- значительное повышение артериального давления;
- появление венозной тромбозной эмболии.

В случае привычного или угрожающего выкидыша необходимо определить и проверить во время лечения жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается и эмбрион жив.

### Состояния, требующие надзора

Известно, что на следующие редкие состояния могут влиять половые гормоны, и поэтому во время беременности или при применении половых гормонов может появиться или ухудшиться: холестатическая желтуха, герпес беременных, мучительный зуд, отосклероз, порфирия, депрессия и аномальные показатели функции печени, вызванные острым или хроническим печеночным

заболеванием. Если любой из этих состояний присутствует или появлялся ранее и / или ухудшалось в период беременности или предыдущего лечения гормонами, пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Необходимо учитывать, что эти состояния могут рецидивировать или ухудшиться во время терапии дидрогестероном, поэтому следует рассмотреть прекращения терапии в таких случаях.

Пациенткам с депрессией в анамнезе следует находиться под тщательным наблюдением. Если тяжелая депрессия рецидивирует, лечение дидрогестероном следует прекратить.

Следующие предостережения касаются применения препарата Дуфастон® по показаниям «для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы»

См. также меры предосторожности в инструкциях по медицинскому применению препаратов эстрогенов.

Для лечения постменопаузальных симптомов заместительную гормональную терапию следует применять исключительно в случаях, когда симптомы негативно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо тщательно оценивать пользу и риск заместительной гормональной терапии не реже одного раза в год. Заместительную гормональную терапию следует продолжать только в том случае, если польза превышает риск.

Доказательства в отношении рисков, связанных с заместительной гормональной терапией для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Благодаря низкому уровню абсолютного риска у женщин молодого возраста баланс между пользой и риском в этой группе может быть более благоприятным, чем у женщин старшего возраста.

#### Медицинское обследование / дальнейшее врачебное наблюдение

Перед началом заместительной гормональной терапии или при ее восстановлении после перерыва необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Учитывая данные анамнеза, а также противопоказания и предостережения к приему препарата, следует провести объективное обследование пациентки (включая обследование тазовых органов и осмотр молочных желез). Во время лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и характер которых зависят от индивидуальных особенностей пациентки. Женщин следует проинформировать, о каких изменениях в молочных железах они должны сообщать врачу или медсестре (см. ниже рак молочной железы). Обследование молочных желез, включая соответствующие методы

визуализации, например, маммографию, следует проводить в соответствии с действующей практикой скрининга с учетом индивидуальных клинических потребностей пациентки.

### Гиперплазия и карцинома эндометрия

У женщин с интактной маткой риск возникновения гиперплазии и карциномы эндометрия повышается при длительной монотерапии эстрогенами. В зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена, риск может быть от 2 до 12 раз выше, чем у женщин, не принимающих эстроген. После прекращения терапии эстрогенами этот риск сохраняется по меньшей мере в течение 10 лет. Добавление прогестагенов, как дидрогестеронов, циклически в течение не менее 12 дней в месяц / 28-дневный цикл или в виде постоянной комбинированной эстроген-прогестагеновой терапии у женщин с сохраненной маткой может предотвратить чрезмерный риск, ассоциированный с заместительной гормональной терапией только эстрогенами.

Прорывные кровотечения и кровянистые выделения могут возникать в течение первых месяцев лечения. Если прорывные кровотечения или кровянистые выделения возникают после назначения терапии в течение некоторого времени, или если они продолжаются и после окончания лечения, показано дальнейшее обследование. Это может означать, что необходимо провести биопсию эндометрия, чтобы исключить злокачественность.

### Рак молочной железы

Все имеющиеся данные свидетельствуют о повышенном риске рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию и, возможно, даже если они принимают заместительную гормональную терапию только эстрогенами. Этот риск зависит от длительности применения заместительной гормональной терапии.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Women's Health Initiative (WHI) и эпидемиологические исследования показали повышенный риск рака молочной железы у женщин, принимающих эстроген-прогестагеновую заместительную гормональную терапию в течение 3 или более лет. После прекращения лечения этот повышенный риск сохраняется в течение не более 5 лет. Заместительная гормональная терапия, в частности эстроген-прогестагеновую комбинированная терапия, повышает плотность маммографических изображений, что может негативно повлиять на радиологическое выявление рака молочной железы.

### Рак яичников

Рак яичников возникает значительно реже рак молочной железы.

Эпидемиологические данные, полученные в результате широкого метаанализа показали несколько повышенный риск у женщин, принимающих монотерапии эстрогеном или комбинацию эстрогена с прогестагена как заместительную гормональную терапию, этот риск проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения терапии. Некоторые другие исследования, в том числе WHI, показали, что применение комбинированной заместительной гормональной терапии может быть связано с таким же или несколько ниже риском (см. «Побочные реакции»).

### Венозная тромбоэмболия

Заместительная гормональная терапия связана с 1,3-3-кратным повышением риска венозной тромбоэмболии, то есть тромбоза глубоких вен или легочной эмболии. Возникновение такого события более вероятно на первом году заместительной гормональной терапии, чем позже.

Пациенты с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, и заместительная гормональная терапия может еще повысить этот риск. Поэтому заместительная гормональная терапия противопоказана этой группе пациенток.

Общепризнанными факторами риска венозной тромбоэмболии применение эстрогенов, пожилой возраст, большие хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг / м}^2$ ), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. Нет единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в возникновении венозной тромбоэмболии.

Как и во всех послеоперационных пациентов, профилактические меры необходимо рассмотреть для предотвращения венозной тромбоэмболии после хирургического вмешательства. Если плановое оперативное вмешательство требует дальнейшей длительной иммобилизации, рекомендуется временно прекратить заместительную гормональную терапию за 4-6 недель до операции. Пока женщина не вступит полной подвижности, возобновлять лечение не следует.

Женщинам без личного анамнеза венозной тромбоэмболии, но при наличии в анамнезе у родственников первой степени тромбоза в молодом возрасте можно предложить скрининг после тщательного обсуждения его ограничений (только часть тромбофилических дефектов может проявляться при скрининге). Если обнаружен тромбофилический дефект связан с тромбозом у членов семьи или дефект связан с серьезной аномалией (например недостаточность антитромбина,



протеина S или протеина C, или комбинация дефектов), заместительная гормональная терапия противопоказана.

У женщин, которые уже получают постоянную антикоагулянтную терапию, следует тщательно взвесить пользу и риск заместительной гормональной терапии.

Если венозная тромбозия развивается после начала терапии, прием препарата следует прекратить. Пациенток следует проинформировать, что им следует немедленно обратиться к врачу при возникновении потенциальных тромботических симптомов (например болезненный отек ноги, внезапная боль в груди, одышка).

### Ишемическая болезнь сердца

В рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с или без ишемической болезни сердца, получающих комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию или заместительную гормональную терапию только эстрогенами.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия: относительный риск возникновения ишемической болезни сердца при заместительной гормональной терапии незначительно повышен. Поскольку базовый абсолютный риск ишемической болезни сердца в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев ишемической болезни сердца из-за применения эстрогенов-прогестагенов очень мала у здоровых женщин на момент наступления менопаузы, но будет расти в старшем возрасте.

### Ишемический инсульт

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия и монотерапия эстрогенами ассоциирована с 1-1,5-кратным повышением риска ишемического инсульта. Относительный риск не меняется с возрастом или времени с момента наступления менопаузы. Однако, поскольку базовый риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию, увеличивается с возрастом.

### Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит лактоза. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Дуфастон® имеет несущественное влияние на способность управлять автомобилем и работать с машинами и механизмами.

Нечасто дидрогестерон может вызвать небольшую сонливость и / или головокружение, особенно в первые несколько часов после приема. Поэтому управлять автомобилем или работать с механизмами необходимо с осторожностью.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

По расчетам более 9000000 беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности.

В литературе описано исследование, которое показало, что применение некоторых прогестагенов может быть связано с повышенным риском гипоспадии. Но поскольку до сих пор это не было подтверждено в других исследованиях, нельзя окончательно определить роли прогестагенов в развитии гипоспадии. Клинические исследования, в которых ограниченное количество женщин лечились дидрогестероном на ранних сроках беременности, не показали повышение риска. Никаких других эпидемиологических данных пока нет.

В доклинических исследованиях эмбриофетальной и постнатального развития эффекты соответствовали фармакологическому профилю. Неблагоприятные эффекты возникали лишь тогда, когда влияние препарата значительно превышал максимальную экспозицию для человека.

Дидрогестерон можно применять во время беременности по четким показаниям.

### *Период кормления грудью*

Нет данных о проникновении дидрогестерона в грудное молоко. Исследований по проникновению дидрогестерона в грудное молоко не проводили.

Опыт применения других прогестагенов указывает, что прогестагены и их метаболиты проникают в грудное молоко в малых количествах. Неизвестно, существует ли риск для ребенка, поэтому дидрогестерон не следует применять в период кормления грудью.

## Фертильность

Нет доказательств, что дидрогестерон в терапевтических дозах снижает фертильность.

## **Способ применения и дозы**

Следующие схемы дозирования рекомендованы для лечения Дуфастон®. Дозы, схему и длительность лечения можно корректировать в зависимости от тяжести расстройства и индивидуальной клинического ответа пациента.

### Нерегулярные менструальные циклы

Длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла.

### Эндометриоз

От 1 до 3 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения.

### Дисменорея

От 1 до 2 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения.

### Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью

1 таблетка Дуфастон® в сутки с 14-го по 25-й день цикла.

Это лечение следует продолжить в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первых месяцев беременности в тех же дозах, как и для привычного выкидыша.

### Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

1 таблетка Дуфастон® 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, если беременность подтверждается.

### Угроза выкидыша

Начальная доза 4 таблетки Дуфастон® сразу, затем по 1 таблетке Дуфастон® каждые 8:00. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует равномерно распределить в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения.

Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку Дуфастон® каждые 8 часов.

После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются снова, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которое оказалось эффективным.

### Привычный выкидыш

Лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в сутки до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу.

Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы выкидыша.

Дисфункциональное маточное кровотечение 2 таблетки Дуфастон® в сутки в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном.

Через несколько дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены.

С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначать по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла.

В случае кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла.

В некоторых случаях может оказаться необходимым назначение эстрогена в течение первой половины цикла. Через несколько дней после прекращения такого лечения появится кровотечение отмены.

Такое лечение следует продолжить в течение нескольких циклов.

### Вторичная аменорея

Для лечения одновременно необходимо назначить эстроген. Эстроген назначить с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в сутки.

Для создания предпосылок для последующих циклов терапии начинать на 5-й день после начала кровотечения путем назначения эстрогенов (с 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг назначать с 11-го по 25-й день.

#### Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы

В течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами принимать только эстроген в течение первых 14 дней, и в течение последующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. В случае дозирования 10 мг дидрогестерона 2 раза в сутки прием таблеток следует распределить в течение суток. Кровотечение отмены обычно возникает при применении дидрогестерона.

Применение комбинированной терапии эстрогеном и прогестагена у женщин в постменопаузе необходимо ограничить минимальной эффективной дозой и коротким сроком для достижения терапевтической цели, а также периодически следует пересматривать риски для каждой женщины (см. «Особенности применения»).

#### Способ применения

Для приема.

При применении высоких доз таблетки должны быть равномерно распределены для приема в течение суток.

#### **Дети**

Из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности применения Дуфастону® детям не рекомендуется назначать этой категории пациентов.

#### **Передозировка**

##### Симптомы

Дидрогестерон является препаратом с очень низкой токсичностью. Симптомы, которые теоретически могут возникнуть в случае передозировки - тошнота, рвота, сонливость и головокружение. Известны случаи, когда передозировка дидрогестерона привело к вредным последствиям (максимальная суточная доза, принятая человеком, составляла 360 мг).

##### Лечение

Специфическое лечение не требуется. В случае передозировки можно рассматривать симптоматическое лечение.

## **Побочные реакции**

При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: вагинальное кровотечение, мигрень / головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, менструальные расстройства и боль / чувствительность молочных желез.

Следующие побочные реакции наблюдались с нижеследующей частотой в клинических исследованиях применения дидрогестерона (n = 3483) по показаниям без лечения эстрогенами, в двух спонсируемых компанией интервенционных клинических исследованиях по поддержке лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением дидрогестерона (n = 1036) и за спонтанными сообщениями. Частота возникновения побочных реакций основывается на наиболее консервативном подходе: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000, < 1/100$ ); редко ( $\geq 1 / 10000, < 1/1000$ ).

### Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы):

Редко: увеличение в размерах прогестагензалежных новообразований (например менингиомы) \*.

### Кровь и лимфатическая система

Редко: гемолитическая анемия \*.

### Психические расстройства

Нечасто: депрессивное настроение.

### Иммунная система

Редко: реакции гиперчувствительности.

### Нервная система

Часто: головная боль и мигрень.

Нечасто: головокружение.

Редко: сонливость.

## Пищеварительный тракт

Часто: тошнота, рвота, боль в животе.

## Гепатобилиарная система

Нечасто: нарушение функции печени, сопровождающиеся слабостью или недомоганием, желтухой и болью в животе.

## Кожа и подкожные ткани

Нечасто: аллергический дерматит (например сыпь, зуд и крапивница).

Редко: ангионевротический отек \*.

## Репродуктивная система и молочные железы

Очень часто: вагинальное кровотечение.

Часто: менструальные расстройства (в том числе метроррагия, меноррагия, олиго- / аменорея, дисменорея и нерегулярные менструации), боль в молочных железах / чувствительность молочных желез.

Редко: припухлость молочных желез.

## Общие нарушения и местные реакции

Редко: отеки.

## Обследование

Нечасто: увеличение массы тела.

\* - Побочные реакции со спонтанных сообщений, не наблюдалось в клинических исследованиях, были внесены в частоты «редко» на основе того, что верхняя граница 95% доверительного интервала ожидаемой частоты оценивается не выше  $3 / x$ , где  $x = 3483$  (общее число субъектов / объектов наблюдения в клинических исследованиях).

Побочные реакции, ассоциированные с эстроген-прогестагеновым лечением (см. Также раздел «Особенности применения» и инструкции по применению препаратов эстрогенов):

- рак молочной железы, гиперплазия и карцинома эндометрия, рак яичников \*\*;
- венозная тромбозная эмболия;
- инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт.

\*\* - Применение монотерапии эстрогеном или комбинированной эстроген-прогестагеновой заместительной гормональной терапии (ЗГТ) было ассоциировано с несколько повышенным риском диагностики рака яичников (см. «Особенности применения»). Метаанализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск рака яичников у женщин, получавших ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли ЗГТ (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). У женщин в возрасте 50-54 года, которые применяли ЗГТ в течение 5 лет, результат показал один дополнительный случай на 2000 пациентов. В около 2 с 2000 женщин в возрасте 50-54 года, не применяли ЗГТ, был диагностирован рак яичников с 5-летний период.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 1 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Абботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Веервег 12 8121 АА Ольст, Нидерланды

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).