

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЮФАСТОН® (DUPHASTON®)**

Торговое название: Дюфастон®

Международное непатентованное название: дидрогестерон.



Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

Активное вещество: дидрогестерон микронизированный - 10 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 111.1 мг, гипромеллоза 2910 - 2.8 мг, крахмал кукурузный - 14.0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1.4 мг, магния стеарат - 0.7 мг;

Оболочка: Опадрай белый Y-1-7000 (гипромеллоза 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171)) - 4.0 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Производные прегнадиена.

Код АТХ: G03DB01

Описание:

Круглая двояковыпуклая таблетка белого цвета, со скошенными краями, покрытая пленочной оболочкой, с линией разлома на одной стороне, с гравировкой «155» с обеих сторон от линии разлома.

Линия разлома предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Дюфастон® (дидрогестерон) – это синтетический аналог прогестерона, активный при приеме внутрь. Дидрогестерон при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или карциногенеза, индуцированного эстрогенами. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и глюкокортикостероидной активностью.

При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции. Дидрогестерон делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения.

У женщин с сохраненной маткой в период постменопаузы заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами приводит к увеличению риска развития гиперплазии эндометрия и рака эндометрия. Добавление прогестагена препятствует развитию дополнительных рисков.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения T_{max} - от 0.5 до 2.5 ч. Абсолютная биодоступность дидрогестерона при дозе 20 мг внутрь (при сравнении с 7.8 мг в/в) составляет 28%.

В таблице приведены фармакокинетические параметры дидрогестерона (D) и 20 α -дигидродидрогестерона после приема разовой дозы 10 мг дидрогестерона:

	дидрогестерон	дигидродидрогестерон
C_{max} (нг/мл)	2.1	53.0

AUC _{inf} (нг·ч/мл)	7.7	322.0
------------------------------	-----	-------

Распределение

При в/в введении объем распределения в равновесном состоянии составляет около 1400 л.

Более 90% дидрогестерона и дигидродидрогестерона связывается с белками плазмы.

Метаболизм

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в дигидродидрогестерон (ДГД). Концентрация основного метаболита 20 α -дигидродидрогестерона достигает пика примерно через 1.5 ч после приема дозы. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем дидрогестерона. Отношения AUC и C_{max} ДГД и дидрогестерона составляют примерно 40 и 25, соответственно. T_{1/2} дидрогестерона и ДГД составляет в среднем 5-7 ч и 14-17 ч, соответственно. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17 α -гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

Выведение

После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс плазмы - 6.4 л/мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 ч. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

Зависимость дозы и времени

Фармакокинетика линейна как при однократном, так и повторном применении от 2.5 до 10 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

Показания к медицинскому применению

- регулирование менструального цикла;
- эндометриоз;
- дисменорея;
- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
- поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ);
- угрожающий выкидыш вследствие дефицита прогестерона;
- привычный выкидыш вследствие дефицита прогестерона.

Дюфастон® может быть использован в циклическом режиме, в дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой:

- для профилактики гиперплазии эндометрия в период постменопаузы;
- при дисфункциональных маточных кровотечениях;
- при вторичной аменорее.

Способ применения и дозировка

Дозировка

Рекомендуются следующие схемы лечения Дюфастоном. Доза может быть скорректирована в зависимости от степени тяжести заболевания и от индивидуальной реакции на лечение.

Регуляция менструального цикла

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

Эндометриоз

От 1 до 3 таблеток Дюфастона в сутки с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг/сут, следует распределить равномерно в течение дня. Рекомендуется назначить максимальную дозу на начальном этапе лечения.

Дисменорея

От 1 до 2 таблеток Дюфастона в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Дозы, кратные 10 мг/сут, следует распределить равномерно в течение дня. Рекомендуется назначить максимальную дозу на начальном этапе лечения.

Бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью

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

Это лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить терапию в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного выкидыша.

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

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

Угрожающий выкидыш вследствие дефицита прогестерона

Начальная доза: 4 таблетки Дюфастона однократно, затем - по 1 таблетке каждые 8 ч. Дозы, кратные 10 мг/сут, следует равномерно распределить в течение дня. Рекомендуется назначить наивысшую дозу на начальном этапе лечения.

Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо повысить на 1 таблетку Дюфастона каждые 8 ч.

После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение 1 недели, после чего ее можно постепенно снизить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной.

Привычный выкидыш вследствие дефицита прогестерона

1 таблетка Дюфастона в сутки до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Лечение должно быть начато до зачатия. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это рекомендовано в случае угрожающего выкидыша.

Дисфункциональные маточные кровотечения

Для остановки дисфункционального маточного кровотечения назначают 2 таблетки Дюфастона в течение 5-7 дней. Кровопотеря значительно снижается в течение нескольких дней. По прошествии нескольких дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены, о котором необходимо предупредить пациентку.

С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дюфастон® назначают по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла, при необходимости в сочетании с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. После этого, лечение может быть прекращено для того, чтобы убедиться, что у пациентки нормализовался цикл.

Вторичная аменорея

По 1 или 2 таблетке Дюфастона в сутки с 11-го по 25 день цикла для оптимального секреторного преобразования эндометрия, который адекватно подготавливается эндогенными или экзогенными эстрогенами.

Профилактика гиперплазии эндометрия в период постменопаузы

Для каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами в течение первых 14 дней принимают только эстроген, а в течение следующих 14 дней, дополнительно к терапии эстрогенами, один раз в день принимают 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона.

В случае назначения 10 мг дидрогестерона 2 раза в сутки, таблетки следует распределить равномерно в течение дня. Кровотечение отмены обычно наступает во время приема дидрогестерона.

Применение комбинированной терапии эстрогеном и прогестагеном у женщин в постменопаузальный период необходимо ограничить минимальной эффективной дозой и коротким сроком для достижения терапевтической цели, а также периодически

следует пересматривать риски для каждой женщины (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Нет соответствующих данных по использованию дидрогестерона до менархе. Безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена.

Способ применения

Применяется внутрь.

При назначении препарата в более высоких дозах, суточную дозу препарата необходимо равномерно распределить на несколько приемов в течение дня.

Побочное действие

Нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось наиболее часто во время клинических испытаний у пациенток при использовании дидрогестерона по показаниям без применения эстрогена, были следующими: метроррагия, болезненность/чувствительность молочных желез, мигрень/головная боль.

Следующие нежелательные побочные реакции (с указанием их частоты) наблюдались во время клинических испытаний при использовании дидрогестерона (n=3 483) по показаниям без применения эстрогена и были сообщены спонтанно:

Класс системы органов	Частые ≥1/100, <1/10	Нечастые ≥1/1,000, <1/100	Редкие ≥1/10,000, <1/1,000
Доброкачественные, злокачественные и неустановленные опухоли (включая кисты и полипы)			Увеличение размеров прогестагензависимых новообразований, (например, менингиома)*
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы			Гемолитическая анемия*
Нарушения психики		Депрессия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Мигрень/головная боль	Головокружение	Сонливость
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение функции печени (с желтухой, астенией или недомоганием, болью в животе)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Аллергический дерматит (например, сыпь, зуд, крапивница)	Ангioneвротический отек*
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Менструальные нарушения (включая метроррагию, меноррагию, оли-		Увеличение молочных желез

Класс системы органов	Частые $\geq 1/100, < 1/10$	Нечастые $\geq 1/1,000, < 1/100$	Редкие $\geq 1/10,000,$ $< 1/1,000$
	го/аменорею, дисменорею и нерегулярную менструацию). Болезненность/чувствительность молочных желез		
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Отек
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Увеличение массы тела	

* Нежелательные побочные реакции из спонтанных сообщений, которые не наблюдались в клинических испытаниях, были классифицированы как «редкие», основываясь на том факте, что верхний предел 95%-го доверительного интервала частоты оценки не превышает $3/x$, где $x = 3483$ (общее число субъектов в клинических испытаниях).

Исследование LOTUS I (двойное слепое, с двойной маскировкой, рандомизированное, сравнительное исследование) в двух параллельных группах перорального дидрогестерона и интравагинального микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы при применении технологий оплодотворения *in vitro* (1029 субъектов с введением по крайней мере одной дозы исследуемого препарата (ограниченный ряд наблюдений по безопасности)).

Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных явлениях: вагинальное кровотечение, тошнота, боль во время проведения процедуры, головная боль, боль в животе и биохимическая беременность. Единственным нежелательным явлением, возникающим в связи с исследуемым препаратом в обеих группах, было вагинальное кровотечение, которое отмечалось у $\geq 2\%$ субъектов.

Нежелательные побочные реакции, которые могут возникнуть во время эстроген-прогестагеновой терапии (см. также раздел «Меры предосторожности при медицинском применении», а также информацию в инструкции по медицинскому применению эстрогена):

- рак молочных желез, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рак яичников;
- венозная тромбоэмболия;
- инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт.

Противопоказания:

- вагинальные кровотечения, причина которых не установлена;
- лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш;
- наличие тяжелых заболеваний печени или тяжелые заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени);
- противопоказания к применению эстрогенов в сочетании с прогестагенами, такими как дидрогестерон, для комбинированной гормональной терапии;
- установленная гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата;
- известные или подозреваемые злокачественные опухоли, которые являются зависимыми от половых гормонов.

Передозировка

Симптомы

Дидрогестерон – препарат очень низкой токсичности. Тошнота, рвота, сонливость и головокружение являются симптомами, которые теоретически могут возникнуть в случае передозировки. О случаях, в которых передозировка дидрогестерона вызывала бы пагубные последствия, неизвестно.

Лечение

В специфическом лечении нет необходимости. В случае передозировки может рассматриваться симптоматическое лечение.

Меры предосторожности при медицинском применении

Перед началом лечения дидрогестероном дисфункциональных маточных кровотечений необходимо исключить органическую причину кровотечения.

Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений или кровянистых выделений. Если прорывные кровотечения или кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после окончания лечения, следует установить причину, в том числе, если необходимо, путем взятия биопсии эндометрия с целью исключения злокачественных изменений в эндометрии.

При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент или их ухудшении во время применения лекарственного препарата Дюфастон[®], следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения:

- непривычно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут предполагать ишемию головного мозга;
- значительное повышение кровяного давления;
- возникновение венозной тромбоэмболии.

В случаях привычного или угрожающего выкидыша, во время лечения следует контролировать жизнеспособность эмбриона или плода, чтобы подтвердить прогрессирование беременности.

Состояния, при которых необходимо наблюдение

Известно, что на следующие редкие состояния могут влиять половые гормоны и эти состояния могут возникать или ухудшаться во время беременности или предшествующего гормонального лечения: холестатическая желтуха, герпес беременных, сильный зуд, отосклероз или порфирия.

Пациенты с эпизодами депрессии в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением врача. При рецидиве тяжелой формы депрессии лечение дидрогестероном следует прекратить.

Другие состояния

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями такими, как непереносимость галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать Дюфастон[®].

Меры предосторожности при применении Дюфастона для профилактики гиперплазии эндометрия в период постменопаузы.

Обратите особое внимание на раздел инструкции по медицинскому применению эстрогенного препарата «Меры предосторожности при медицинском применении».

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) назначают в тех случаях, когда симптомы, связанные с постменопаузой, негативно влияют на качество жизни женщины. Необходимо проводить тщательную оценку рисков и преимуществ в каждом случае, как минимум, ежегодно. Прием ЗГТ продолжают, пока ожидаемые преимущества превышают возможные риски.

Медицинское обследование/дальнейшее врачебное наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез. Медицинский осмотр (включая обследование молочных желез и

органов малого таза) проводят с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Рекомендуется динамическое наблюдение, частоту и характер исследований определяют индивидуально. Пациентки должны знать, что обо всех изменениях в молочных железах, они должны незамедлительно сообщать их лечащему врачу (см. ниже «Рак молочной железы»). Исследования молочных желез, включая маммографию, проводят в соответствии с принятыми нормами скрининга и с учетом клинических показаний каждой пациентки.

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с интактной маткой риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме одних эстрогенов. Риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами выше в 2-12 раз по сравнению с женщинами, не использующими ЗГТ, и в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена. После прекращения приема эстрогена риск остается высоким в течение 10 лет. Этот дополнительный риск может быть предотвращен путем комбинации лечения эстрогенами с прогестагеном, например, дидрогестероном, в течение, как минимум, 12 дней из 28-дневного цикла.

В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться прорывные кровотечения и мажущие кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии препаратом Дюфастон® или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Рак молочной железы

Все доступные данные свидетельствуют о повышенном риске рака молочной железы у женщин, принимающих эстроген в комбинации с прогестагеном и, возможно, моноэстрогеновые препараты в целях ЗГТ. Этот риск зависит от продолжительности терапии.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование WHI и эпидемиологические исследования показали повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные препараты для ЗГТ на протяжении 3 лет и больше. После прекращения лечения дополнительный риск сохраняется на протяжении максимум 5 лет. При приеме комбинированных препаратов ЗГТ повышается плотность маммографического изображения, что может иметь негативное влияние на рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

Рак яичника

Рак яичника встречается значительно реже, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате обширного метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, применяющих монотерапию эстрогеном или эстрогеном в комбинации с прогестагеном в качестве ЗГТ, который проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения применения. Некоторые другие исследования, включая WHI, свидетельствуют, что использование комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же, или несколько меньшим риском.

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ ассоциируется с повышением в 1.3-3 раза риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в последующие.

Пациентки с диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток.

Общепризнанными факторами риска развития ВТЭ являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение тяжелой степени (ИМТ более 30 кг/м²), беременность и послеродовой

период, системная красная волчанка, рак. Нет единого мнения касательно возможной роли варикозного расширения вен в возникновении ВТЭ.

Необходимо предпринять меры по предотвращению ВТЭ у пациенток в послеоперационном периоде. В случаях, когда предполагается длительная иммобилизация после операции, следует приостановить прием ЗГТ за 4-6 недель до операции. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

Женщины, у которых нет ВТЭ в анамнезе, но у родственников первой степени родства есть в анамнезе тромбоз в молодом возрасте, можно предложить скрининг после тщательного обсуждения его ограничений (при скрининге выявляется лишь часть тромбофилических состояний). ЗГТ противопоказана, если у членов семьи выявлен тромбофилический дефект или если дефект связан с тяжелыми нарушениями (например, дефицит антитромбина, протеина S или протеина C или комбинация дефектов).

Если пациентка уже принимает антикоагулянтную терапию, требуется тщательная оценка соотношения рисков и преимуществ назначения ЗГТ.

Если ВТЭ развилась на фоне приема ЗГТ, следует отменить прием препарата. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных клинических исследованиях не получено доказательств в пользу того, что ЗГТ (только эстрогенами или в комбинации с прогестагенами) защищает от развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия: относительный риск ИБС в период лечения комбинированными препаратами для ЗГТ незначительно увеличивается. Так как исходный абсолютный риск развития ИБС существенным образом зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низкое в возрасте близком к началу менопаузы, и повышается с возрастом.

Ишемический инсульт

Риск ишемического инсульта при ЗГТ комбинированными препаратами или при монотерапии эстрогенами повышается в 1-1.5 раза. Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности менопаузы. Однако общий риск развития инсульта у женщин, получающих ЗГТ, повышается с возрастом, поскольку исходный абсолютный риск развития инсульта существенным образом зависит от возраста.

Вспомогательные вещества

Данное лекарственное средство содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы) применять данный препарат не рекомендуется.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Согласно оценкам, более 9 миллионов женщин получили лечение дидрогестероном во время беременности. До настоящего времени отсутствуют какие-либо данные о неблагоприятном воздействии дидрогестерона во время беременности.

В литературе описано исследование, которое выявило, что применение некоторых прогестагенов может быть связано с повышенным риском возникновения гипоспадии. Тем не менее, поскольку это до настоящего момента не было подтверждено в других исследованиях, нельзя сделать определенное заключение относительно влияния прогестагенов на возникновение гипоспадии.

Клинические исследования, в которых ограниченное число женщин получали лечение дидрогестероном на ранних сроках беременности, не показали какого-либо увеличения риска. До настоящего времени, какие-либо другие эпидемиологические данные

отсутствуют.

Эффекты, которые были отмечены в неклинических исследованиях эмбриофетального и постнатального развития, соответствовали фармакологическому профилю. Нежелательные эффекты возникали только при воздействии доз, которые существенно превышали максимальные дозы воздействия на человека.

Дидрогестерон можно использовать во время беременности, если имеются показания к его применению.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, экскретируется ли дидрогестерон в грудное молоко. Исследование экскреции дидрогестерона в грудное молоко не проводилось. Данные с другими прогестагенами показывают, что прогестагены и их метаболиты попадают в грудное молоко в небольших количествах. Неизвестно, имеется ли риск для ребенка, поэтому дидрогестерон не следует принимать в период кормления грудью.

Фертильность

Данные о влиянии дидрогестерона на снижение фертильности отсутствуют.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами

Дидрогестерон имеет незначительное воздействие на способность к управлению автомобилем и другими механизмами.

В редких случаях дидрогестерон может вызывать легкую сонливость и/или головокружение, особенно в течение первых нескольких часов после приема. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и управлении механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные *in vitro* указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита - 20 α -дигидродидрогестерона (ДГД) который катализируется альдо-кето редуктазой 1C (AKR 1C) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4.

Следовательно, метаболизм дидрогестерона и ДГД может ускоряться при одновременном назначении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба.

Ритонавир и нелфинавир, хотя и известны как ингибиторы микросомального метаболизма, могут играть роль индукторов при одновременном приеме со стероидными гормонами.

Клинически усиленный метаболизм дидрогестерона может приводить к снижению клинической эффективности терапии и изменению характера маточного кровотечения. Исследования *in vitro* демонстрируют, что дидрогестерон и ДГД не ингибируют и не индуцируют CYP энзимы, которые метаболизируют препараты.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 20 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ -1381 СП Веесп, Нидерланды.

Производитель

Эбботт Биолоджикалз Б.В.

Юридический адрес:

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ -1381 СП Веесп, Нидерланды.

Фактический адрес:

Веервег 12,

8121 АА Ольст, Нидерланды.

Претензии по качеству лекарственного препарата направлять по адресу:

Представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел./факс: тел.: +375 17 202 23 61, факс: +375 17 256 79 20 , e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).