

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІДРОЛЮТА
(DYDROLUTA)

Склад:

діюча речовина: дидрогестерон;
1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, крохмаль прежелатинізований, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: лактоза, моногідрат, гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), триацетин (Е 1518).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору з тисненням «711» з одного боку та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статеві системи. Гестагени. Похідні прегнадієну. Код АТХ G03D B01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Дидрогестерон – це синтетичний прогестерон з пероральною біодоступністю, який спричиняє секреторну трансформацію ендометрія в естрогенстимульованій матці. Він забезпечує запобігання підвищеному ризику гіперплазії та/або раку ендометрія, спричиненого естрогенами. Дидрогестерон не має естрогенних, андрогенних, анаболічних і кортикоїдних властивостей. Дидрогестерон не пригнічує овуляцію. Це означає, що можливість запліднення яйцеклітини у жінок репродуктивного віку при прийомі дидрогестерону залишається. У жінок у постменопаузі зі збереженою маткою замісна терапія естрогенами призводить до підвищеного ризику розвитку гіперплазії ендометрія і раку ендометрія. Додавання прогестагену запобігає цьому додатковому ризику.

Клінічна ефективність та безпека. Проведено подвійне сліпе з подвійним маскуванням, рандомізоване багатоцентрове дослідження з участю двох паралельних груп для порівняння ефективності, безпеки і переносимості дидрогестерону для перорального застосування в дозі 30 мг на добу та інтравагінального мікронізованого прогестерону в капсулах у дозі 600 мг на добу для підтримки лютеїнової фази при застосуванні технологій запліднення *in vitro* (LOTUS I). Проведено рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження з участю двох паралельних груп для порівняння ефективності, безпеки і переносимості дидрогестерону для перорального застосування в дозі 30 мг на добу та інтравагінального прогестерону в лікарській формі 8 % гелю (Кринон) у дозі 90 мг на добу для підтримки лютеїнової фази при застосуванні технологій запліднення *in vitro* (LOTUS II).

Клінічні дослідження LOTUS I і LOTUS II підтвердили нижчезазначене. Головну мету досліджень – доказ не меншої ефективності перорального дидрогестерону порівняно з інтравагінальним мікронізованим прогестероном з точки зору наявності серцевих скорочень у плода на 12-му тижні гестації (10-й тиждень вагітності) – було досягнуто. У досліджуваній популяції пацієнтів частота настання вагітності, підтвердженої на 12-му тижні гестації (10-й тиждень вагітності), становила 37,6 % і 33,1 % (LOTUS I) та 36,7 % і 34,7 % (LOTUS II). Різниця в частоті настання вагітності між двома групами становила 4,7 (95 % ДІ, -1,2; 10,6) (LOTUS I) та 2 (95 % ДІ, -4,0; 8,0) (LOTUS II). У вибірці суб'єктів дослідження для оцінки з безпеки (1029 суб'єктів (LOTUS I) і 1030 суб'єктів (LOTUS II), які отримали принаймні одну дозу досліджуваного засобу) випадки небажаних явищ, що виникли під час терапії (TEAE), про які повідомлялося найчастіше, були ідентичними в обох досліджуваних групах. У зв'язку

з характером досліджуваного показання та досліджуваної популяції пацієнтів певна кількість ранніх абортів / викиднів є очікуваною, особливо до 12-го тижня гестації (10-го тижня вагітності), оскільки прогнозований показник частоти настання вагітності у цей період становить близько 35 %. Профіль безпеки, що спостерігався в обох дослідженнях LOTUS, відповідав очікуваному, враховуючи встановлений профіль безпеки дидрогестерону, а також досліджувану популяцію пацієнтів і досліджуване показання.

Фармакокінетика

Абсорбція. Після перорального прийому дидрогестерону у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, він швидко абсорбується. Максимальні концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) близько 3,2 нг/мл для початкової речовини дидрогестерону та 57 нг/мл для його активного метаболіту 20-альфа-дигідродидрогестерону (ДГД) досягаються через 0,5–1,5 години після прийому. Загальна експозиція речовин у часі (AUC) становить близько 9,1 і 220 нг.год/мл для дидрогестерону і ДГД відповідно. Після прийому одноразової дози їжа затримує досягнення піка концентрації дидрогестерону у плазмі крові приблизно на 1 годину, що призводить до зниження пікової концентрації дидрогестерону у плазмі приблизно на 20 %, не впливаючи на ступінь експозиції дидрогестерону і ДГД. Спостережуваний вплив одночасного прийому їжі на пікову концентрацію дидрогестерону у плазмі крові вважається клінічно незначущим. Отже, лікарський засіб, можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Після перорального прийому дидрогестерону видимий об'єм розподілу є значним і становить приблизно 22000 л. Більше 90 % дидрогестерону та ДГД зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм. Після перорального застосування дидрогестерон швидко метаболізується до ДГД. Концентрація головного активного метаболіту ДГД досягає піка через той самий проміжок часу, що і дидрогестерон. Концентрація у плазмі крові ДГД значно вища, ніж початкової речовини. Співвідношення AUC і $C_{\max}$ ДГД до AUC і $C_{\max}$ дидрогестерону становлять близько 25 і 20 відповідно. Середній кінцевий період напіввиведення як дидрогестерону, так і ДГД становить близько 15 годин. Загальною властивістю всіх характерних метаболітів є збереження структури 4,6-дієн-3-она початкової речовини і відсутність 17-альфа-гідроксилювання, що пояснює відсутність у дидрогестерону естрогенного та андрогенного ефектів.

Виведення. Після перорального застосування у середньому 63 % дози виводиться із сечею. Видимий загальний кліренс дидрогестерону з плазми крові в організмі є високим і становить приблизно 20 л/хв. Повне виведення відбувається через 72 години. ДГД виділяється із сечею переважно у вигляді кон'югату глюкуронової кислоти.

Залежність від дози та часу. Фармакокінетика одноразової та багаторазових доз є лінійною при пероральному прийомі доз у діапазоні 2,5–20 мг. Порівняння кінетики одноразової та багаторазових доз показує, що фармакокінетика дидрогестерону та ДГД не змінюється при повторних прийомах. Умови рівноважного стану зазвичай досягаються через 3 дні лікування.

Клінічні характеристики

Показання

- Нерегулярні менструальні цикли;
 - ендометріоз;
 - дисменорея;
 - безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю;
 - підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій;
 - загроза викидня і звичний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю.
- Лікарський засіб можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою:
- для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи;
 - при дисфункційних маткових кровотечах;
 - при вторинній аменореї.

Протипоказання

- Недіагностована вагінальна кровотеча;

- наявні серйозні захворювання печінки або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися;
- слід враховувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон;
- встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (менінгіома або менінгіома в анамнезі).

Лікування з метою підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій слід припинити, якщо діагностований аборт / викидень.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний фармакологічно активний метаболіт 20 α -дигідродидрогестерон (ДГД), каталізується альдокеторедуктазою 1C (AKR 1C) у цитозолі людини. Нарівні із цитозольним метаболізмом метаболічні перетворення здійснюються ізоферментами цитохрому P450 (CYP), майже винятково ізоферментом CYP3A4, що спричиняє утворення декількох незначних метаболітів. Головний активний метаболіт ДГД є субстратом для метаболічного перетворення за допомогою CYP3A4. Тому метаболізм дидрогестерону і ДГД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індукують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, феноїтоїн, карбамазепін), протимікробні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренс) та фітопрепарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), шавлію або гінкго білоба. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження *in vitro* показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індукують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

Особливості застосування

Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі.

У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо проривна кровотеча або кров'яністі виділення продовжують виникати через деякий час лікування або продовжуються після закінчення лікування, слід встановити причину, в тому числі, у випадку необхідності, виключити злоякісне новоутворення ендометрія шляхом проведення біопсії ендометрія.

Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування лікарського засобу, має бути розглянуто питання про припинення лікування:

- надзвичайно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява венозної тромбоемболії.

У разі звичного або загрозливого викидня необхідно визначити і перевіряти під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий.

Стани, що потребують нагляду

Відомо, що на наступні рідкісні стани можуть впливати статеві гормони, і тому під час вагітності або при застосуванні статевих гормонів може з'явитися або погіршитися: холестатична жовтяниця, герпес вагітних, тяжкий свербіж, отосклероз, порфірія, депресія та аномальні показники функції печінки, спричинені гострим або хронічним печінковим захворюванням. Якщо будь-який із цих станів присутній або з'являвся раніше та/або погіршувався у період вагітності або попереднього лікування гормонами, пацієнт повинен знаходитися під ретельним наглядом. Необхідно враховувати, що ці стани можуть рецидивувати або погіршитися під час терапії дидрогестероном, тому слід розглянути припинення терапії у таких випадках. Пацієнткам з депресією в анамнезі слід знаходитися під

ретельним наглядом. Якщо тяжка депресія рецидивує, лікування дидрогестероном слід припинити.

Менінгіома

Повідомлялося про виникнення менінгіом (поодиноких та множинних) при застосуванні дидрогестерону. Пацієнти повинні перебувати під наглядом для виявлення ознак та симптомів менінгіоми відповідно до клінічної практики. Якщо у пацієнта діагностовано менінгіому, будь-яке застосування дидрогестерону необхідно припинити (див. розділ «Протипоказання»). Після припинення лікування спостерігалось зменшення пухлини.

Наступні застереження стосуються застосування лікарського засобу за показанням «для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи»

Див. також застереження в інструкціях для медичного застосування препаратів естрогенів. Для лікування постменопаузальних симптомів замісну гормональну терапію слід застосовувати винятково у випадках, коли симптоми негативно впливають на якість життя. В усіх випадках необхідно ретельно оцінювати користь та ризик замісної гормональної терапії не менше одного разу на рік. Замісну гормональну терапію слід продовжувати лише в тому випадку, якщо користь переважає ризик.

Докази стосовно ризиків, пов'язаних із замісною гормональною терапією для лікування передчасної менопаузи, є обмеженими. Завдяки низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку баланс між користю та ризиком у цій групі може бути більш сприятливим, ніж у жінок старшого віку.

Медичне обстеження / подальше лікарське спостереження

Перед початком замісної гормональної терапії або при її відновленні після перерви необхідно зібрати повний особистий та сімейний анамнез. Враховуючи дані анамнезу, а також протипоказання і застереження до прийому лікарського засобу, слід провести об'єктивне обстеження пацієнтки (включаючи обстеження тазових органів і огляд молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити періодичні огляди, частота і характер яких залежать від індивідуальних особливостей пацієнтки. Жінок слід поінформувати, про які зміни у молочних залозах вони мають повідомляти лікареві або медсестрі (див. нижче *Рак молочної залози*). Обстеження молочних залоз, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад, мамографію, слід проводити згідно з діючою практикою скринінгу з урахуванням індивідуальних клінічних потреб пацієнтки.

Гіперплазія та карцинома ендометрія

У жінок з інтактною маткою ризик виникнення гіперплазії та карциноми ендометрія підвищується при тривалій монотерапії естрогенами. Залежно від тривалості лікування та дози естрогену, ризик може бути від 2 до 12 разів вищий, ніж у жінок, які не приймають естроген. Після припинення терапії естрогенами цей ризик зберігається щонайменше упродовж 10 років. Додавання прогестагенів, таких як дидрогестерон, циклічно протягом щонайменше 12 днів на місяць / 28-денний цикл або у вигляді постійної комбінованої естроген-прогестагенової терапії у жінок зі збереженою маткою може запобігти надмірному ризику, асоційованому із замісною гормональною терапією лише естрогенами.

Проривні кровотечі та кров'яні виділення можуть виникати протягом перших місяців лікування. Якщо проривні кровотечі або кров'яні виділення виникають після призначення терапії протягом деякого часу, або якщо вони тривають і після завершення лікування, показане подальше обстеження. Це може означати, що необхідно провести біопсію ендометрія, щоб виключити злоякісність.

Рак молочної залози

Усі наявні дані вказують на підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову терапію або замісну гормональну терапію лише естрогенами. Цей ризик залежить від тривалості застосування замісної гормональної терапії. *Комбінована естроген-прогестагенова терапія:* рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Women's Health Initiative (WHI) та метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень показали підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які приймають естроген-прогестагенову замісну гормональну терапію, що проявляється приблизно через 3 (від 1 до 4) роки. Результати широкого метааналізу показали, що після припинення лікування цей підвищений ризик зменшується з часом і що час, необхідний для повернення до базового

рівня ризику, залежить від тривалості попереднього застосування замісної гормональної терапії. Якщо така терапія тривала впродовж більш ніж 5 років, цей ризик може існувати протягом 10 років або більше.

Замісна гормональна терапія, зокрема естроген-прогестагенова комбінована терапія, підвищує щільність мамографічних зображень, що може негативно вплинути на радіологічне виявлення раку молочної залози.

Рак яєчників

Рак яєчників виникає значно рідше за рак молочної залози. Епідеміологічні дані, отримані в результаті широкого метааналізу, показали дещо підвищений ризик у жінок, які застосовують монотерапію естрогеном або комбінацію естрогену з прогестагеном як замісну гормональну терапію; цей ризик проявляється протягом 5 років застосування та зменшується з часом після припинення терапії. Деякі інші дослідження, у тому числі WHI, показали, що застосування комбінованої замісної гормональної терапії може бути пов'язане з таким самим або дещо нижчим ризиком (див. «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

Замісна гормональна терапія пов'язана з 1,3-3-разовим підвищенням ризику венозної тромбоемболії, тобто тромбозу глибоких вен або легеневої емболії. Виникнення такої події більш імовірно на першому році замісної гормональної терапії, ніж пізніше.

Пацієнти з відомими тромбофілічними станами мають підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії, і замісна гормональна терапія може ще підвищити цей ризик. Тому замісна гормональна терапія протипоказана цій групі пацієнток.

Загальновизнаними факторами ризику венозної тромбоемболії є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, тривала іммобілізація, ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), вагітність / післяродовий період, системний червоний вовчак та рак. Немає єдиної думки стосовно можливої ролі варикозного розширення вен у виникненні венозної тромбоемболії.

Як і у всіх післяопераційних пацієнтів, профілактичні заходи необхідно розглянути для запобігання венозної тромбоемболії після хірургічного втручання. Якщо планове оперативне втручання потребує подальшої тривалої іммобілізації, рекомендовано тимчасово припинити замісну гормональну терапію за 4-6 тижнів до операції. Поки жінка не набуде повної рухливості, відновлювати лікування не слід.

Жінкам без особистого анамнезу венозної тромбоемболії, але при наявності в анамнезі у родичів першого ступеня тромбозу у молодому віці можна запропонувати скринінг після ретельного обговорення його обмежень (лише частина тромбофілічних дефектів може виявлятися при скринінгу). Якщо виявлений тромбофілічний дефект пов'язаний із тромбозом у членів родини або дефект пов'язаний із серйозною аномалією (наприклад недостатність антитромбіну, протеїну S або протеїну C, або комбінація дефектів), замісна гормональна терапія протипоказана.

У жінок, які вже отримують постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити користь та ризик замісної гормональної терапії.

Якщо венозна тромбоемболія розвивається після початку терапії, прийом лікарського засобу слід припинити. Пацієнток слід поінформувати, що їм слід негайно звернутися до лікаря при виникненні потенційних тромбоемболічних симптомів (наприклад болючий набряк ноги, раптовий біль у грудях, задишка).

Ішемічна хвороба серця

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не виявлено доказів захисту від інфаркту міокарда у жінок з або без ішемічної хвороби серця, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію або замісну гормональну терапію лише естрогенами. *Комбінована естроген-прогестагенова терапія:* відносний ризик виникнення ішемічної хвороби серця під час замісної гормональної терапії незначно підвищений. Оскільки базовий абсолютний ризик ішемічної хвороби серця значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ішемічної хвороби серця через застосування естрогенів-прогестагенів дуже мала у здорових жінок на момент настання менопаузи, але буде зростати у старшому віці.

Ішемічний інсульт

Комбінована естроген-прогестагенова терапія та монотерапія естрогенами асоційована з 1-1,5-разовим підвищенням ризику ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком або часом з моменту настання менопаузи. Проте, оскільки базовий ризик інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають замісну гормональну терапію, збільшується з віком.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. За розрахунками, більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У літературі описане дослідження, яке показало, що застосування деяких прогестагенів може бути пов'язане з підвищеним ризиком гіпоспадії. Але оскільки до цього часу це не було підтверджено в інших дослідженнях, не можна остаточно визначитися щодо ролі прогестагенів у розвитку гіпоспадії. Клінічні дослідження, в яких обмежена кількість жінок лікувалися дидрогестероном на ранніх термінах вагітності, не показали підвищення ризику. Ніяких інших епідеміологічних даних досі немає. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Несприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив лікарського засобу значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями.

Період годування груддю. Немає даних про проникнення дидрогестерону у грудне молоко. Досліджень щодо проникнення дидрогестерону у грудне молоко не проводили. Досвід застосування інших прогестагенів вказує, що прогестагени та їх метаболіти проникають у грудне молоко в малих кількостях. Невідомо, чи існує ризик для дитини, тому дидрогестерон не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Немає доказів, що дидрогестерон у терапевтичних дозах знижує фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб має неістотний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з машинами і механізмами.

Нечасто дидрогестерон може спричиняти невелику сонливість та/або запаморочення, особливо у перші кілька годин після прийому. Тому керувати автомобілем або працювати з механізмами необхідно з обережністю.

Спосіб застосування та дози

Наступні схеми дозування рекомендовані для застосування лікарського засобу. Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта.

Нерегулярні менструальні цикли

Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки лікарського засобу на добу з 11-го по 25-й день циклу.

Ендоменіоріоз

Від 1 до 3 таблеток лікарського засобу на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Дисменорея

Від 1 до 2 таблеток лікарського засобу на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю

1 таблетка лікарського засобу на добу з 14-го по 25-й день циклу.

Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичного викидня.

Підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.
1 таблетка лікарського засобу 3 рази на добу (30 мг на добу). Лікування розпочинати з дня забору ооцитів і продовжувати протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується.

Загроза викидня

Початкова доза: 4 таблетки лікарського засобу одразу, потім по 1 таблетці кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування.

Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожні 8 годин.

Після того як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлене з дозуванням, яке виявилось ефективним.

Звичний викидень

Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу.

Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози викидня.

Дисфункційна маткова кровотеча

Для зупинення кровотечі призначати 2 таблетки на добу протягом 5–7 днів. Втрата крові значно зменшується впродовж декількох днів. Через кілька днів після завершення такого лікування з'явиться кровотеча відміни, про що пацієнтка повинна бути попереджена. З метою профілактики подальшого виникнення рясної маткової кровотечі призначати по 1 таблетці на добу з 11-го по 25-й день циклу, якщо необхідно – у комбінації з естрогеном упродовж 2–3 циклів. Після цього лікування можна припинити з метою перевірки нормалізації циклу у пацієнтки.

Вторинна аменорея

Від 1 до 2 таблеток лікарського засобу на день з 11-го по 25-й день циклу для забезпечення оптимальної секреторної трансформації ендометрія, адекватно стимульованого ендogenous естрогеном або екзогенним естрогеном.

Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи

Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймати лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відміни зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону.

Застосування комбінованої терапії естрогеном та прогестагеном у жінок у постменопаузі необхідно обмежити мінімальною ефективною дозою та найкоротшим терміном, які узгоджуються з терапевтичними цілями та ризиками для кожної жінки, а також періодично слід переглядати доцільність такого лікування (див. «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Для перорального прийому. При застосуванні вищих доз таблетки мають бути рівномірно розподілені для прийому протягом доби.

Діти

Дидрогестерон не застосовувати до початку менструацій. Безпека та ефективність застосування дидрогестерону підліткам віком від 12 до 18 років не встановлені.

Передозування

Симптоми. Дидрогестерон є засобом з дуже низькою токсичністю. Симптоми, які теоретично можуть виникнути у разі передозування – нудота, блювання, сонливість і запаморочення. Невідомі випадки, коли передозування дидрогестерону призвело до шкідливих наслідків (максимальна денна доза, прийнята людиною, становила 360 мг).

Лікування. Специфічне лікування не потрібне. У разі передозування можна розглядати симптоматичне лікування.

Побічні реакції

При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: вагінальна кровотеча, мігрень / головний біль, нудота, блювання, біль у животі, менструальні розлади та біль / чутливість молочних залоз.

Зазначені нижче побічні реакції спостерігалися з нижченаведеною частотою у клінічних дослідженнях застосування дидрогестерону (n=3483) за показаннями без лікування естрогенами, у двох спонсорованих компанією інтервенційних клінічних дослідженнях щодо підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій із застосуванням дидрогестерону (n=1036) та за спонтанними повідомленнями. Визначення частоти виникнення побічних реакцій ґрунтується на найбільш консервативному підході: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи): рідко: збільшення у розмірах прогестогензалежних новоутворень (наприклад менінгіоми)*.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко: гемолітична анемія*.

З боку психіки: нечасто: депресивний настрій.

З боку імунної системи: рідко: реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: часто: головний біль і мігрень; нечасто: запаморочення; рідко: сонливість.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: нудота, блювання, біль у животі.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто: порушення функції печінки, що супроводжуються слабкістю або нездужанням, жовтяницею та болем у животі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто: алергічний дерматит (наприклад висипання, свербіж і кропив'янка); рідко: ангіоневротичний набряк*.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: дуже часто: вагінальна кровотеча; часто: менструальні розлади (у тому числі метрорагія, менорагія, оліго- / аменорея, дисменорея та нерегулярні менструації), біль у молочних залозах / чутливість молочних залоз; рідко: припухлість молочних залоз.

Загальні розлади та реакції у місці введення: рідко: набряки.

Лабораторні показники: нечасто: збільшення маси тіла.

*Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, що не спостерігалися у клінічних дослідженнях, були внесені до частоти «рідко» на основі того, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу очікуваної частоти оцінюється не вище $3/x$, де $x=3483$ (загальне число суб'єктів спостереження у клінічних дослідженнях).

Побічні реакції, асоційовані з естроген-прогестагеновим лікуванням (див. також розділ «Особливості застосування» та інструкції для медичного застосування препаратів естрогенів):

- рак молочної залози, гіперплазія та карцинома ендометрія, рак яєчників**;
- венозна тромбоемболія;
- інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт.

** Застосування монотерапії естрогеном або комбінованої естроген-прогестагенової замісної гормональної терапії (ЗГТ) було асоційоване із дещо підвищеним ризиком діагностування раку яєчників (див. «Особливості застосування»). Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень показав підвищений ризик раку яєчників у жінок, які застосовували ЗГТ, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували ЗГТ (RR 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). У жінок віком 50-54 роки, які застосовували ЗГТ упродовж 5 років, результат показав один додатковий випадок на 2000 пацієнтів. У близько 2 із 2000 жінок віком 50-54 роки, які не застосовували ЗГТ, був діагностований рак яєчників за 5-річний період.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Шлебрюгенкамп 15, Уппенберг, Мюнстер, Північний Рейн-Вестфалія, 48159, Німеччина.