ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Діметріо

(Dimetrio)

Склад:

діюча речовина: дієногест;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дієногесту 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон (К-30), натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, вода очищена;

плівкова оболонка: гіпромелоза (Е 464), гідроксипропілцелюлоза (Е 463), тальк (Е 553b), олія бавовняна гідрогенізована, титану діоксид (Е 171), вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки з гравіруванням «2» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів. Прогестогени. Код АТХ G03D B08.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Дієногест – похідне нортестостерону без андрогенної та з певною антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату. Дієногест зв’язується з рецепторами прогестерону у матці тільки з 10 % відносною афінністю. Незважаючи на низьку афінність до рецепторів прогестерону, дієногест має сильний прогестогенний ефект *in vivo*. Дієногест не проявляє значну андрогенну, мінералокортикоїдну або глюкокортикоїдну активність *in vivo*.

Дієногест впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенне продукування естрадіолу і таким чином пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій. При безперервному застосуванні дієногест призводить до створення гіпоестрогенного,

гіпергестагенного ендокринного середовища, що спричиняє початкову децидуалізацію тканини ендометрія з подальшою атрофією ендометріоїдних вогнищ.

Дані щодо ефективності

Перевага препарату Діметріо порівняно з плацебо була продемонстрована у процесі тримісячного дослідження з участю 198 пацієнток з ендометріозом. Біль у ділянці таза, пов'язаний з ендометріозом, вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали (0–100 мм). Через 3 місяці терапії препаратом Діметріо була визначена статистично значуща різниця порівняно з плацебо (D 12,3 мм; 95 % ДІ: 6,4–18,1; p<0,0001) та клінічно значуще зменшення болю порівняно з початковим рівнем (середнє зменшення = 27,4 мм ± 22,9).

Через 3 місяці лікування зменшення болю у ділянці малого таза, що був пов'язаний з ендометріозом, на 50 % або більше було досягнуто у 37,3 % пацієнток, які отримували лікарський засіб Діметріо (плацебо: 19,8 %) без відповідного збільшення дози супутнього знеболювального засобу; зменшення болю у ділянці малого таза, пов'язаного з ендометріозом, на 75 % або більше (також без відповідного збільшення дози супутнього знеболювального) було досягнуто у 18,6 % пацієнток, які отримували лікарський засіб Діметріо (плацебо: 7,3 %).

Відкрите продовження цього плацебо-контрольованого дослідження показало безперервне зменшення пов'язаного з ендометріозом болю в ділянці таза при лікуванні тривалістю до 15 місяців.

Результати плацебо-контрольованих досліджень підтверджувалися результатами, отриманими у процесі шестимісячного активно контрольованого дослідження порівняно з агоністом гонадотропін-рилізинг гормону з участю 252 пацієнток з ендометріозом.

Три дослідження з участю 252 пацієнток, які отримували дієногест по 2 мг на добу, продемонстрували істотне зниження ендометріоїдних уражень через 6 місяців лікування.

У процесі невеликого дослідження (n = 8 на групу дозування) застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявило відсутність овуляції через 1 місяць терапії. Лікарський засіб Діметріо не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях.

Дані щодо безпеки

Рівень ендогенного естрогену тільки помірно пригнічується під час застосування лікарського засобу Діметріо.

У даний час результати довгострокових досліджень мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієнток, які застосовують препарат Діметріо, поки що недоступні. МЩК оцінювали у 21 дорослої пацієнтки до та після 6 місяців лікування препаратом Діметріо. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було. У 29 пацієнток, які отримували лейпрореліну ацетат, середнє зниження 4,04 % ± 4,84 було відзначено за той же період (D між групами = 4,29 %, 95 % ДІ: 1,93–6,66; p <0,0003).

Не спостерігалося значного впливу на стандартні лабораторні показники, у тому числі на результати аналізу крові, біохімічного аналізу крові, рівень печінкових ферментів, рівень ліпідів і HbA1C, під час лікування препаратом Діметріо упродовж 15 місяців (N 168).

Дані щодо безпеки для підлітків

Безпеку препарату Діметріо щодо МЩК було досліджено у процесі неконтрольованого дослідження протягом 12 місяців з участю 111 пацієнток підліткового віку (від 12 до <18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом. Середня відносна зміна МЩК поперекового відділу хребта (L2–L4) від початкових показників у 103 пацієнток до закінчення лікування становила –1,2 %. Повторне вимірювання через 6 місяців після закінчення лікування у субгрупі зі зниженими значеннями МЩК показало підвищення МЩК до –0,6 %.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людини на підставі стандартних досліджень токсичності при багаторазовому прийомі, генотоксичності, канцерогенної дії та токсичного впливу на репродуктивну функцію. Проте слід брати до уваги, що статеві стероїди можуть спричинити ріст певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Дані з безпеки при довготривалому застосуванні

Було проведено обсерваційне післяреєстраційне дослідження з активним спостереженням з метою визначення частоти первинного виникнення або загострення клінічно значущої депресії та появи анемії. У дослідженні взяли участь загалом 27840 жінок, яким було вперше призначено гормональну терапію для лікування ендометріозу, і за їхнім станом спостерігали протягом періоду до 7 років. 3023 жінкам було призначено дієногест у дозуванні 2 мг, 3371 пацієнтці було призначено інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу. Загальне скориговане співвідношення ризиків виникнення нових випадків анемії у пацієнток, які приймали дієногест, порівняно з пацієнтками, які приймали інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу, становило 1,1 (ДІ 95 %: 0,4–2,6). Скориговане співвідношення ризиків виникнення депресії у пацієнток, які приймали дієногест, порівняно з пацієнтками, які приймали інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу, становило 1,8 (ДІ 95 %: 0,3–9,4). Не можна виключити незначне підвищення ризику виникнення депресії у пацієнток, які приймають дієногест, порівняно з пацієнтками, які приймають інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу.

Фармакокінетика

Всмоктування

Після перорального прийому дієногест швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 1,5 години після одноразового перорального прийому і становить 47 нг/мл. Біодоступність дієногесту становить приблизно 91 %. Фармакокінетика дієногесту залежить від дози в діапазоні доз 1–8 мг.

Розподіл

Дієногест зв’язується із сироватковим альбуміном та не зв’язується із глобуліном, що зв’язує статеві стероїди (ГЗСС), або глобуліном, що зв’язує кортикоїди (ГЗК). Лише 10 % від загальної концентрації дієногесту в сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, а 90 % - неспецифічно зв’язані з альбуміном. Очевидний об’єм розподілу дієногесту становить 40 л.

Метаболізм

Дієногест повністю метаболізується відомими шляхами метаболізму стероїдів з утворенням переважно ендокринологічно неактивних метаболітів. На підставі досліджень *in vitro* та *in vivo* CYP3A4 – головний фермент, залучений у метаболізм дієногесту. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми крові у такий спосіб, що домінуючим метаболітом у плазмі крові є дієногест у незміненому вигляді.

Швидкість кліренсу із сироватки крові становить 64 мл/хв.

Виведення

Рівень дієногесту в сироватці крові знижується двофазно з періодом напіввиведення, що становить 9–10 годин. Дієногест виводиться у формі метаболітів із сечею та калом у співвідношенні приблизно 3:1 після перорального прийому у дозі 0,1 мг/кг. Період напіввиведення метаболітів із сечею становить приблизно 14 годин. Після перорального прийому 86 % введеної дози виводиться з організму у межах 6 днів, більша частина цієї кількості виводиться у перші 24 години, головним чином із сечею.

Стан рівноваги

Фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня ГЗСС. При щоденному прийомі концентрація речовини у сироватці крові зростає в 1,24 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування. Фармакокінетика дієногесту після повторного застосування препарату Діметріо може бути передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

У пацієнтів із порушеннями функції нирок фармакокінетику препарату Діметріо не вивчали.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки фармакокінетику препарату Діметріо не вивчали.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування ендометріозу.

Протипоказання

Препарат Діметріо не слід застосовувати у разі наявності будь-якого із нижчезазначених станів або захворювань. Ця інформація частково отримана на підставі застосування інших препаратів, що містять тільки прогестоген. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування препарату Діметріо, прийом препарату слід негайно припинити.

· Венозна тромбоемболія в активній формі.

· Артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або в анамнезі (наприклад, інфаркт

міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця).

· Цукровий діабет з ураженням судин.

· Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми.

· Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні).

· Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів.

· Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

· Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Примітка: для виявлення можливих взаємодій слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються супутньо.

Вплив інших препаратів на Діметріо

Прогестогени, включаючи дієногест, метаболізуються головним чином системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), що розташована у слизовій оболонці кишечнику та у печінці. Тому індуктори або інгібітори CYP3A4 можуть впливати на метаболізм прогестогену.

Збільшення кліренсу статевих гормонів через індукцію ферментів може зменшити терапевтичний ефект препарату Діметріо і призвести до побічних реакцій, наприклад до змін характеру менструальної кровотечі.

Зменшення кліренсу статевих гормонів через пригнічення ферменту може зменшити терапевтичний ефект препарату Діметріо і призвести до розвитку побічних реакцій.

- Речовини, що підвищують кліренс статевих гормонів (зниження ефективності шляхом індукування ферментів), наприклад фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин, а також, можливо, окскарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Індукція ферментів може спостерігатися після декількох днів терапії. Максимальна індукція ферментів загалом виявляється через декілька тижнів.

Індукція ферментів може тривати до 4 тижнів після припинення терапії.

Вплив індуктора CYP 3A4 рифампіцину досліджувався у здорових жінок у постклімактеричному періоді. Одночасне застосування рифампіцину з таблетованою формою естрадіолу валерату/дієногесту призвело до значного зниження рівноважної концентрації та системного впливу дієногесту та естрадіолу. Системний вплив дієногесту та естрадіолу в рівноважному стані, виміряний за AUC (0–24 години), зменшився на 83 % та 44 % відповідно.

- Речовини з різним впливом на кліренс статевих гормонів.

Одночасне застосування зі статевими гормонами великої кількості комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази у поєднанні з комбінаціями інгібіторів вірусу гепатиту С може збільшити або зменшити рівень прогестину у плазмі крові. Сукупний вплив цих змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

- Речовини, що знижують кліренс статевих гормонів (інгібітори ферментів).

Дієногест є субстратом цитохрому Р450 (CYP) 3А4.

Клінічна значущість потенційних взаємодій з інгібіторами ферментів залишається невідомою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 може збільшувати плазмову концентрацію дієногесту.

Одночасне застосування із сильним інгібітором ферменту CYP3A4 кетоконазолом призводило до підвищення у 2,9 раза AUC (0–24 години) дієногесту в рівноважному стані. Одночасне застосування з помірним інгібітором еритроміцином призводило до підвищення у 1,6 раза AUC (0–24 години) дієногесту в рівноважному стані.

Вплив дієногесту на інші лікарські засоби

За результатами досліджень інгібування *in vitro*, клінічно значуща взаємодія дієногесту з іншими препаратами, метаболізм яких опосередковується ферментами цитохрому Р450, є малоймовірною.

Взаємодія з харчовими продуктами

Вживання їжі з високим вмістом жирів не впливало на біодоступність препарату Діметріо.

Лабораторні тести

Прийом прогестогенів може вплинути на результати деяких лабораторних аналізів, зокрема на біохімічні параметри печінки, щитовидної залози, функції нирок та надниркових залоз, рівень білків (носіїв) у плазмі крові (наприклад, ГЗК та фракції ліпідів/ліпопротеїдів), параметри метаболізму вуглеводів та показники коагуляції та фібринолізу. Зміни зазвичай залишаються у межах лабораторної норми.

Особливості застосування

Застереження

Оскільки Діметріо - препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестиновмісних препаратів також стосуються препарату Діметріо, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цього препарату.

При погіршенні або першому виникненні будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику в індивідуальному порядку має бути проведений аналіз співвідношення ризик/користь перед початком або продовженням застосування препарату Діметріо.

Тяжкі маткові кровотечі

Маткова кровотеча, наприклад у жінок з аденоміозом матки або лейоміомою матки, може збільшуватися при застосуванні препарату Діметріо. Якщо кровотеча виражена і не припиняється протягом тривалого часу, вона може призвести до анемії (у деяких випадках – тяжкої). У такому разі потрібно розглянути питання про припинення прийому препарату.

Зміна характеру кровотечі

Лікування препаратом Діметріо впливає на характер менструальної кровотечі у більшості жінок (див. розділ «Побічні реакції»).

Циркуляторні порушення

На підставі результатів епідеміологічних досліджень виявлено невелику кількість даних щодо існування зв’язку між застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген, і підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда або церебральної тромбоемболії. Ризик кардіоваскулярних і церебральних явищ швидше пов’язаний з віком, артеріальною гіпертензією і палінням. У жінок з артеріальною гіпертензією ризик розвитку інсульту може дещо збільшуватися при застосуванні препаратів, що містять тільки прогестоген.

Деякі дослідження свідчать про існування певного, проте не статистично значущого збільшення ризику розвитку венозної тромбоемболії (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), пов’язаного із застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген. Загально визнані фактори, що підвищують ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ): особистий або сімейний анамнез (наприклад, випадки ВТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці); вік; ожиріння, тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання або травми. У випадку тривалої іммобілізації рекомендується припинити застосування препарату Діметріо (при планових операціях щонайменше за 4 тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше ніж через 2 тижні після повної реабілітації.

Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

У разі виникнення симптомів венозних та артеріальних тромботичних захворювань або підозри на них лікування слід припинити.

Пухлини

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують оральні контрацептиви (ОК), головним чином ті, що містять естроген-прогестоген. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення прийому комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років виникає рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які використовують або нещодавно використовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Існує однаковий ризик виявлення раку молочної залози у жінок, які приймали препарати, що містять тільки прогестоген, або КОК. Однак інформація, що стосується препаратів, які містять тільки прогестоген, базується на набагато меншій кількості жінок, які їх застосовують, тому вона є менш переконливою, ніж дані, що стосуються КОК. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв’язку. Підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які використовують

ОК, так і біологічною дією цих препаратів або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали ОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав оральні контрацептиви.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні речовини, подібні до тієї, що містить препарат Діметріо, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У випадку виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або появи ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають препарат Діметріо.

Остеопороз

Зміни мінеральної щільності кісток (МЩК).

Застосування препарату Діметріо підліткам (12–18 років) протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення МЩК у поперековому відділі хребта (L2–L4) на 1,2 %. Після припинення лікування МЩК підвищувалася знову в цих пацієнтів.

Середня відносна зміна МЩК від початкових показників до закінчення лікування становила 1,2 % з діапазоном між –6 % та 5 % (ДІ 95 %: –1,70 % та –0,78 %, n = 103). Повторне вимірювання через 6 місяців після закінчення лікування у підгрупі зі зниженими значеннями МЩК показало тенденцію до відновлення (середня відносна зміна від початкових показників: –2,3 % при закінченні лікування та –0,6 % через 6 місяців після закінчення лікування з діапазоном між –9 % та 6 % (ДІ 95 %: –1,20 % та 0,06 %, n = 60).

Порушення МЩК має особливе значення у підлітковому віці та у ранній період статевого дозрівання, критичний період росту кісток. Невідомо, чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩК у цій популяції (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Діти»).

Перед початком лікування лікарю слід зважити переваги застосування препарату Діметріо та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка, враховуючи також наявність суттєвих факторів ризику остеопорозу.

Адекватне застосування кальцію та вітаміну D при дієтичному харчуванні або при застосуванні харчових добавок є важливим для здорового стану кісткової тканини у жінок усіх вікових категорій.

Не спостерігалося зниження МЩК у дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У пацієнток, які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку остеопорозу, ретельна оцінка співвідношення ризик/користь повинна бути проведена до початку лікування препаратом Діметріо, оскільки рівень ендогенних естрогенів помірно знижується на тлі лікування препаратом Діметріо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інші стани

За станом пацієнток із депресією в анамнезі слід ретельно спостерігати і припинити застосування препарату при розвитку виражених проявів депресії.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними реакціями, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід порадити звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Дієногест зазвичай не впливає на артеріальний тиск у нормотензивних жінок. Проте, якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування препарату, рекомендується відмінити препарат Діметріо та лікувати артеріальну гіпертензію.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербежу, що виникали у період вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, застосування препарату слід припинити.

Дієногест може мати незначний вплив на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози. Жінки, хворі на цукровий діабет, особливо з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі, повинні ретельно обстежуватися протягом застосування препарату Діметріо.

Іноді може розвиватися хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання під час прийому препарату Діметріо.

Імовірність позаматкової вагітності у жінок, які застосовують для контрацепції препарати, що містять тільки прогестоген, є вищою, ніж у жінок, які застосовують КОК. Тому для жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі або порушеннями функції маткових труб питання про застосування препарату Діметріо слід вирішувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Під час застосування препарату Діметріо може виникати персистенція фолікулів (часто зазначається як функціональні кісти яєчників). Більшість цих фолікулів є безсимптомними, хоча деякі можуть супроводжуватися болем у ділянці таза.

Не застосовується у геріатричній практиці.

Лактоза

Кожна таблетка препарату Діметріо містить 62,8 мг лактози моногідрату. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями, пов’язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози, які дотримуються безлактозної дієти, повинні враховувати кількість цієї речовини у таблетці препарату Діметріо.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування дієногесту вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий ризик репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікарський засіб Діметріо не рекомендується застосовувати вагітним жінкам, тому що немає потреби лікувати ендометріоз у період вагітності.

Годування груддю

Лікування препаратом Діметріо у період годування груддю не рекомендується. Невідомо, чи проникає дієногест у грудне молоко жінки. Дані, отримані у процесі досліджень на тваринах, вказують на проникнення дієногесту у грудне молоко. Слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Діметріо, беручи до уваги користь годування груддю для дитини і необхідність терапії для жінки.

Фертильність

На підставі наявних даних можна стверджувати, що під час лікування препаратом Діметріо у більшості пацієнток інгібується овуляція. Однак препарат Діметріо не є протизаплідним засобом.

Якщо потрібна контрацепція, слід додатково використовувати негормональний метод запобігання вагітності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

На підставі наявних даних можна стверджувати, що менструальний цикл повертається до норми протягом 2 місяців після припинення лікування препаратом Діметріо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не спостерігали впливу на здатність керувати автотранспортом та управляти механізмами у пацієнток, які приймали препарати, що містять дієногест.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Дозування

Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі.

Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, потрібно починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу.

Відсутній досвід лікування препаратом Діметріо пацієнток з ендометріозом довше 15 місяців.

Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу.

Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії

препаратом Діметріо. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково використовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод).

Пропуск прийому лікарського засобу

У випадку пропуску прийому таблетки, блювання та/або діареї (які мали місце протягом 3–4 годин після прийому таблетки), ефективність препарату Діметріо може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток 1 таблетку слід прийняти, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичний час. Аналогічно, таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, потрібно замінити на іншу таблетку.

Додаткова інформація щодо застосування в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Немає відповідних показань для застосування препарату Діметріо пацієнткам цієї групи.

Печінкова недостатність

Препарат протипоказаний пацієнткам із тяжким захворюванням печінки нині або в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

Немає жодних даних, що свідчать про потребу в корекції дози для пацієнток з нирковою недостатністю.

Діти

Препарат Діметріо не показаний для застосування дітям до настання менархе.

Безпеку та ефективність застосування препарату Діметріо було досліджено у процесі неконтрольованого дослідження протягом 12 місяців у 111 пацієнток підліткового віку (12 – <18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Ефективність препарату Діметріо була продемонстрована при лікуванні ендометріозу, асоційованого з тазовим болем, у підлітків (12–18 років) із загальним сприятливим профілем безпеки та переносимості лікарського засобу.

Застосування препарату Діметріо у підлітків протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення МЩК у поперековому відділі хребта на 1,2 %. Після припинення лікування МЩК підвищувалася знову у цих пацієнтів.

Порушення МЩК має особливо важливе значення у підлітковому віці та у ранньому періоді статевого дозрівання, критичному періоді росту кісток. Невідомо, чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩК у цій популяції.

Тому лікарю слід зважити переваги застосування препарату Діметріо та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Передозування

Дослідження гострої токсичності, проведені з дієногестом, не вказували на ризик розвитку гострих побічних реакцій у випадку ненавмисного прийому кількох добових терапевтичних доз. Жодних специфічних антидотів не існує. Застосування 20–30 мг дієногесту на добу (що у 10–15 разів вище, ніж доза у таблетці препарату Діметріо) упродовж більше 24 тижнів переносилося дуже добре.

Побічні реакції

Побічні реакції описано згідно з MedDRA.

Побічні реакції найчастіше розвиваються протягом перших місяців застосування препарату Діметріо і зникають у процесі лікування. Можуть спостерігатися зміни характеру кровотеч, такі як кровомазання, нерегулярні кровотечі або аменорея.

Повідомляли про побічні реакції під час застосування лікарського засобу Діметріо. Побічні реакції, про які найчастіше повідомляли під час лікування препаратом Діметріо, включають головний біль (9,0 %), дискомфорт у молочних залозах (5,4 %), пригнічений настрій (5,1 %) і акне (5,1 %).

Крім того, лікування препаратом Діметріо впливає на характер менструальних кровотеч у більшості жінок. Характер менструальних кровотеч оцінювали систематично з використанням щоденників пацієнток та аналізували, використовуючи метод ВОЗ, протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів терапії препаратом Діметріо спостерігали такі характери кровотеч (n = 290; 100 %): аменорея (1,7 %), нечасті кровотечі (27,2 %), часті кровотечі (13,4 %), нерегулярні кровотечі (35,2 %), тривалі кровотечі (38,3 %), нормальна менструальна кровотеча, тобто жодна з попередніх категорій (19,7 %). Протягом четвертого звітного періоду спостерігали такі характери кровотеч (n = 149; 100 %): аменорея (28,2 %), нечасті кровотечі (24,2 %), часті кровотечі (2,7 %), нерегулярні кровотечі (21,5 %), тривалі кровотечі (4,0 %), нормальна менструальна кровотеча, тобто така, яка не належить до жодної з попередніх категорій (22,8 %). Зміни характеру менструальних кровотеч лише іноді виникали як побічні реакції у пацієнток (див. таблицю побічних реакцій).

У таблиці зазначені побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомляли під час лікування препаратом Діметріо, та їх частота.

У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення частоти: часто (від ≥ 1/100 до <1/10) і нечасто (від ≥ 1/1000 до <1/100). Частота визначена на підставі об’єднаних даних чотирьох клінічних досліджень з участю 332 пацієнток (100 %).

Побічні реакції, фаза III клінічних досліджень, N = 332

(MedDRA)	Часто	Нечасто
З боку системи крові та лімфатичної системи		анемія

Метаболізм та порушення обміну речовин	підвищення маси тіла	зниження маси тіла, підвищений апетит
Психічні розлади	пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою	занепокоєння, депресія, лабільність настрою
З боку нервової системи	головний біль, мігрень	порушення вегетативної регуляції, порушення уваги
З боку органів зору		сухість очей
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		дзвін у вухах
З боку серця		неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття
З боку судин		артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		диспное
З боку шлунково-кишкового тракту	нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання	діарея, запор, дискомфорт у черевній порожнині, запалення шлунково-кишкового тракту, гінгівіт
З боку шкіри та підшкірної клітковини	акне, алопеція	сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірсутизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, порушення росту волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	біль у спині	біль у кістках, м’язові судоми, біль у кінцівках, відчуття тяжкості у кінцівках
З боку нирок та сечовидільної системи		інфекція сечовивідних шляхів
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/ вагінальні кровотечі, в т. ч. кровомазання	вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого таза, атрофічний вульвовагініт, збільшення молочних залоз, кістозно-фіброзні захворювання молочних залоз, нагрубання молочних залоз
Загальні розлади та місцеві реакції	астенічні стани, дратівливість	набряк

Також спостерігалися такі побічні реакції: персистенція фолікулів, підвищення апетиту, реакції гіперчутливості.

Інші серйозні побічні реакції спостерігалися під час застосування стероїдних статевих гормонів прогестогенів (див. розділ «Особливості застосування»): венозні та артеріальні тромбоемболічні порушення, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт, новоутворення молочних залоз, пухлини печінки, відчуття дискомфорту у спині, хлоазма, холестатична жовтяниця, остеопороз (див. нижче), зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність.

Зниження мінеральної щільності кісток

У процесі неконтрольованого клінічного дослідження з участю 111 пацієнток підліткового віку (від 12 до <18 років), які отримували терапію препаратом Діметріо, 103 мали вимірювання МЩК. Приблизно у 72 % учасників дослідження спостерігалося зниження МЩК поперекового відділу хребта (L2–L4) після 12 місяців застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

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 їхнім 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. 2 роки.

Умови зберігання. Відсутні особливі вимоги стосовно зберігання лікарського засобу.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща/Adamed Pharma S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95–200, Паб’яніце, Польща/ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95 – 200, Poland.