ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІЗАН

(VISANNE®)

Склад:

діюча речовина: dienogest;

1 таблетка містить дієногесту 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон К 25, тальк, кросповідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки діаметром 7 мм зі скошеними краями, білого або майже білого кольору, з витисненою літерою «В» 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 значної андрогенної, мінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної активності *in vivo*.

Дієногест впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенну продукцію естрадіолу і, таким чином, пригнічуючи трофічний вплив 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 Візан порівняно з плацебо була продемонстрована у ході 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 Візан 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 становило 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 Візан (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 Візан (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 ході 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 ході невеликого дослідження (n=8 на групу дозування) застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявило відсутність овуляції через 1 місяць терапії. Візан не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях.

Дані щодо безпеки

Рівень ендогенного естрогену тільки помірно пригнічується під час лікування препаратом Візан.

На сьогодні результати довгострокових досліджень мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієнток, які застосовують препарат Візан, недоступні. МЩК оцінювали у 21 дорослої пацієнтки до та після 6 місяців лікування препаратом Візан. 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 становило 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 Візан упродовж 15 місяців (N = 168).

Дані щодо безпеки для підлітків

Безпеку препарату Візан відносно МЩК було досліджено у ході неконтрольованого дослідження протягом 12 місяців за участі 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 вихідних 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 сприяти росту 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 виникненнядепресії 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 у 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 у такий спосіб, що домінуючим метаболітом у плазмі крові є дієногест у незміненому вигляді.

Швидкість кліренсу з 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 з 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 Візан може буди передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів. У пацієнтів з порушенням функції нирок фармакокінетику препарату Візан не вивчали. У пацієнтів із порушенням функції печінки фармакокінетику препарату Візан не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ендометріозу.

Протипоказання.

Препарат Візан 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 Візан, 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 Візан

Прогестогени, включаючи дієногест, метаболізуються головним чином системою цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4), що розташована в слизовій оболонці кишечнику та в печінці. Тому індуктори або інгібітори CYP3A4 можуть впливати на метаболізм прогестогену. Збільшення кліренсу статевих гормонів через індукцію ферментів може зменшити терапевтичний ефект препарату Візан і призвести до небажаних ефектів, наприклад до змін характеру менструальної кровотечі.

Зменшення кліренсу статевих гормонів через пригнічення ферменту може зменшити терапевтичний ефект препарату Візан 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 засоби, що містять звіробій (*Hypericumperforatum*).

Індукція ферментів може спостерігатися після декількох днів терапії. Максимальна індукція ферментів загалом виявляється через декількі 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 у 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 в 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 плазмові концентрації дієногесту.

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

застосування з помірним інгібітором еритроміцином призводило до підвищення у 1,6 раза AUC (0–24 години) дієногесту у 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

Прийом їжі з високим вмістом жирів не впливав на біодоступність препарату Візан.

Лабораторні тести

Прийом прогестогенів може вплинути на результати деяких лабораторних аналізів, зокрема на біохімічні параметри печінки, щитовидної залози, функції нирок та надниркових залоз, рівні 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 Візан - препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестиновмісних препаратів також стосуються препарату Візан, 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 Візан.

Тяжкі маткові кровотечі

Маткова кровотеча, наприклад, у жінок з аденоміозом матки або лейоміомою матки, може збільшуватися при застосуванні препарату Візан. 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 Візан 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 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 з використанням препаратів, що містять тільки прогестоген. Загальновизнані фактори, що підвищують ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) включають: 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 Візан (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 післяпологовий період.

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

Пухлини

Мета-аналіз 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 зустрічається 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 щодо препаратів, які містять тільки прогестоген, базується на даних, отриманих від набагато меншої кількості жінок, які їх застосовують, і тому вона є менш переконливою, ніж дані щодо 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 застосовував оральні контрацептиви.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні речовини, подібні до тієї, що міститься у препараті Візан, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі 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 Візан.

Остеопороз

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Застосування препарату Візан підліткам (12–18 років) протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення МЩКТ у поперековому відділі хребта (L2–L4)

на 1,2 %. Після припинення лікування МЩКТ підвищувалася знову у цих пацієнтів.

Середня відносна зміна МЩКТ від вихідних 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 МЩКТ показало тенденцію до відновлення (середня відносна зміна від вихідних 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 мінеральної щільності кісткової тканини 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 МЩКТ у цій популяції (див. розділ «Діти» та «Фармакологічні властивості»).

Перед початком лікування лікарю слід зважити переваги застосування препарату Візан 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 категорії.

Не спостерігалося зниження МЩКТ у дорослих (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

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

Інші стани

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

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

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 Візан.

Імовірність позаматкової вагітності у жінок, які використовують для контрацепції препарати, що містять тільки прогестоген, є вищою, ніж у жінок, які застосовують КОК. Тому для жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі або порушенням функції маткових труб питання про використання препарату Візан слід вирішувати тільки після ретельної оцінки співвідношення

користь/ризик.

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

Не використовується у геріатричній практиці.

Лактоза

Кожна таблетка препарату Візан 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 Візан.

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 ризики репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

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

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

Якщо потрібна контрацепція, слід додатково застосовувати 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 Візан.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не спостерігали впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими 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 прийому їжі.

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

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

Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Візан. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад бар'єрний метод).

Пропуск прийому лікарського засобу

У разі пропуску прийому таблетки, блювання та/або діареї (які відбулися у межах 3−4 годин після прийому таблетки) ефективність препарату Візан може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток 1 таблетку слід прийняти, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичайний час. Таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід аналогічно замінити на іншу таблетку.

Додаткова інформація щодо застосування особливим групам пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Немає відповідних показань для застосування препарату Візан 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 Візан не показаний для застосування дітям до настання менархе.

Безпеку та ефективність застосування препарату Візан вивчали у ході неконтрольованого дослідження тривалістю 12 місяців у 111 пацієнток підліткового віку (12–<18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Ефективність препарату Візан 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 Візан у підлітків протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта на 1,2 %. Після припинення лікування МЩКТ підвищувалася знову у цих пацієнтів.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини 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 МЩКТ у цій популяції.

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

Передозування.

Дослідження гострої токсичності, проведені з дієногестом, не вказували на ризик розвитку гострих побічних реакцій у разі 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 в таблетці препарату Візан) упродовж більше 24 тижнів переносилися дуже добре.

Побічні реакції.

Побічні реакції описано згідно з MedDRA.

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

Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції під час лікування препаратом Візан. Побічні явища, про які найчастіше повідомлялося під час лікування препаратом Візан, включають головний біль (9,0 %), дискомфорт у молочних залозах (5,4 %), пригнічений настрій (5,1 %) і акне (5,1 %).

Крім того, лікування препаратом Візан впливає на характер менструальних кровотеч у більшості жінок. Характер менструальних кровотеч оцінювали систематично з використанням щоденників пацієнток та аналізували із застосуванням методу ВОЗ протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів терапії препаратом Візан спостерігали такі кровотечі за характером (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 така, що не належить до жодної з попередніх категорій (19,7 %). Протягом четвертого звітного періоду спостерігалися такі кровотечі за характером (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,

що не належить до жодної з попередніх категорій (22,8 %). Про зміни характеру менструальних кровотеч лише іноді повідомляли як про побічні реакції у пацієнток (див. таблицю побічних реакцій).

У таблиці зазначено побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомлялося під час лікування препаратом Візан, та їхня частота.

У межах кожної групи побічні ефекти зазначено 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 за участю 332 пацієнток (100%).

Побічні реакції, фаза III клінічних досліджень, N= 332

Системи органів (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 кісткової тканини

У ході неконтрольованого клінічного дослідження за участю 111 пацієнток підліткового віку (від 12 до <18 років), які отримували терапію препаратом Візан, 103 пацієнткам вимірювали МЩКТ. У близько 72 % учасників дослідження спостерігалося зниження МЩКТ поперекового відділу хребта (L2–L4) після 12 місяців застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик застосування лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Не вимагаються спеціальні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байєр Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.