

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІЕНОГЕСТ ЗЕНТІВА

(DIENOGEST ZENTIVA)

Склад:

діюча речовина: дієногест;

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

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

плівкова оболонка: Аква Поліш білий 014.17MS, що містить гіпромелозу (Е 464), гідроксипропілцелюлозу (Е 463), тальк (Е 553b), олію бавовняну гідрогенізовану, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі, двояковипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «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 виявляє сильний прогестогенний ефект *in vivo*. Дієногест не проявляє значну андрогенну, мінералокортикоїдну або глюкокортикоїдну активність *in vivo*.

Дієногест впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенну продукцію 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 ендометріюїдних вогнищ.

Дані щодо ефективності

Перевага дієногесту 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 дієногестом 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 $\pm$ 22,9).

Через 3 місяці лікування зменшення кількості проявів тазового болю на 50 % та більше за відсутності підвищення дози знеболюючих засобів спостерігали у 37,3 % пацієнтів, які приймали дієногест (плацебо: 19,8 %); зменшення кількості проявів тазового болю на 75 % та більше за відсутності підвищення дози знеболюючих засобів спостерігали у 18,6 % пацієнтів, які приймали дієногест (плацебо: 7,3 %).

Продовження цього дослідження показало безперервне зменшення пов'язаного з ендометріозом болю в ділянці таза при лікуванні тривалістю до 15 місяців.

Дані трьох досліджень з участю пацієнток, які отримували дієногест по 2 мг на добу, свідчать про істотне зниження ендометріюїдних уражень через 6 місяців лікування.

У процесі невеликого дослідження застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявлено відсутність овуляції через 1 місяць терапії. Дієногест не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях.

Дані щодо безпеки

Під час застосування дієногесту рівень ендогенного естрогену помірно знизився.

Дотепер дані тривалих досліджень щодо мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та ризику переломів у пацієнтів, які приймають дієногест, відсутні. Показник МЩКТ оцінювався у 21 дорослого пацієнта до початку лікування та через 6 місяців прийому дієногесту, при цьому його середнє значення не зменшилось. У 29 пацієнтів, які приймали лейпропелін ацетат (ЛА), середнє зменшення становило 4.04 % $\pm$ 4,84 за той самий період (Δ між групами = 4.29 %; 95 % ДІ: 1,93-6,66; $p < 0,0003$).

Під час прийому дієногесту протягом періоду до 15 місяців ($n=168$) не було зафіксовано жодних значних відмінностей стандартних лабораторних показників (гематологічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, печінкові ферменти, жири та глікогемоглобін).

Дані щодо безпеки для підлітків

Безпеку та ефективність застосування дієногесту щодо показника МЩКТ досліджували під час неконтрольованих клінічних досліджень протягом 12 місяців серед 111 дівчат (12-18 років), у яких ендометріоз був підтверджений клінічно (див. розділи «Особливості

застосування», «Фармакологічні властивості»). Середній показник зміни МЩКТ поперекового відділу (L2-L4) від початку лікування становив 1,2 % у 103 пацієнтів. У підгрупі пацієнтів зі зниженим показником МЩКТ був виконаний повторний аналіз через 6 місяців після завершення лікування, під час якого було виявлено підвищення показників МЩКТ на 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 спричиняти ріст певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Перорально прийнятий дієногест швидко і повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці крові, що становить 47 нг/мл, досягається приблизно через 1,5 години після одноразового перорального прийому. Біодоступність дорівнює приблизно 91 %. Фармакокінетика дієногесту прямо пропорційна його дозі, якщо доза становить 1-8 мг.

Розподіл

Дієногест зв'язується з альбуміном сироватки крові і не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони, чи глобуліном, що зв'язує кортикоїди. 10 % відсотків від загальної концентрації препарату в крові наявні як вільні стероїди, 90 % - неспецифічно зв'язуються з альбуміном.

Теоретичний об'єм розподілу дієногесту (V_d/F) становить 40 л.

Біотрансформація

Метаболізм дієногесту відбувається відомим шляхом метаболізму стероїдів з утворенням ендокринологічно неактивних метаболітів. Беручи до уваги результати досліджень інгібування *in vitro* та досліджень *in vivo*, CYP3A4 - це основний фермент, залучений до метаболізму дієногесту. Метаболіти виводяться дуже швидко, тому переважну частину концентрації препарату у плазмі крові становить незмінений дієногест.

Швидкість метаболічного кліренсу у сироватці Cl/F становить 64 мл/хв.

Виведення

Концентрація дієногесту в сироватці знижується у дві фази. У фазі кінцевого розподілу період напіврозпаду становить приблизно 9-10 годин. Дієногест виводиться у формі метаболітів із сечею, співвідношення до фекалій становить 3:1 при пероральному прийомі 0,1 мг/кг. Період напіввиведення метаболітів становить майже 14 годин.

При пероральному застосуванні близько 86 % дози виводиться протягом 6 днів, значна частина виводиться протягом 24 годин, переважно із сечею.

Врівноважений стан

На фармакокінетику дієногесту не впливає рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони. При щоденному прийомі концентрація препарату в сироватці крові зростає у 1,24 раза і досягає врівноваженого стану через 4 дні лікування. Фармакокінетику дієногесту при повторному застосуванні можна передбачити на основі даних про фармакокінетику разового прийому препарату.

Фармакокінетичні властивості препарату серед особливих груп населення

Спеціальні дослідження застосування дієногесту в лікуванні пацієнтів із порушеннями роботи нирок не проводились.

Застосування дієногесту в лікуванні пацієнтів із печінковою недостатністю не проводились.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ендометріозу.

Протипоказання.

Препарат Дієногест Зентіва 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 Дієногест Зентіва, 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 дієногест

Прогестогени, включаючи дієногест, метаболізуються головним чином системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), що розташована у слизовій оболонці кишечника 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 Дієногест Зентіва і призвести до небажаних ефектів, наприклад до змін характеру менструальної кровотечі.

Зменшення кліренсу статевих гормонів через пригнічення ферменту може зменшити терапевтичний ефект препарату Дієногест Зентіва 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 (*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 нуклеозидних 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 P450 (CYP) 3A4.

Клінічна значущість потенційних взаємодій з інгібіторами ферментів залишається невідомою.

Одночасне застосування сильних інгібіторів СYP3A4 може збільшувати плазмові концентрації дієногесту.

Одночасне застосування із сильним інгібітором ферменту СYP3A4–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 P450, малоймовірна.

Взаємодія з харчовими продуктами

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

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 і показники коагуляції та фібринолізу. Зміни зазвичай залишаються у межах лабораторної норми.

Особливості застосування.

Застереження.

Оскільки Дієногест Зентіва - препарат, що містить тільки прогестоген, вважають, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються препарату Дієногест Зентіва, 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 повинен бути проведений аналіз співвідношення ризик/користь перед початком або продовженням застосування препарату Дієногест Зентіва.

Тяжкі маткові кровотечі

Маткова кровотеча, наприклад у жінок з аденоміозом матки або лейоміомою матки, може збільшуватися при застосуванні препарату Дієногест Зентіва. 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 Дієногест Зентіва 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 (ВТЕ) (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), пов'язаного із застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген. Загально визнані фактори, що підвищують ризик виникнення 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 Дієногест Зентіва (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

Мета-аналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP=1,24$) 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 застосовують або нещодавно застосовували КОК, незначне 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 застосовують 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 ОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні речовини, подібні до тієї, що містить препарат Дієногест Зентіва, 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 Дієногест Зентіва.

Остеопороз

Зміни МЩКТ.

Застосування дієногесту 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 МЩКТ 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. розділи «Фармакологічні властивості» та «Діти»).

Перед початком лікування лікарю слід зважити переваги застосування препарату Дієногест Зентіва 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 спостерігалось зниження МЩКТ у дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Інші стани

За станом пацієнток із 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 артеріальна гіпертензія виникає під час застосування препарату, рекомендується відмінити препарат Дієногест Зентіва та лікувати артеріальну гіпертензію.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, 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 Дієногест Зентіва.

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 Дієногест Зентіва.

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

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

Не застосовують у геріатричній практиці.

Лактоза

Одна таблетка препарату Дієногест Зентіва містить 57,20 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 Дієногест Зентіва.

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»).

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

Період годування груддю

Лікування препаратом Дієногест Зентіва 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 Дієногест Зентіва, 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 Дієногест Зентіва у більшості пацієнток інгібується овуляція. Однак препарат Дієногест Зентіва 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 Дієногест Зентіва.

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, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу.

Відсутній досвід лікування препаратом Дієногест Зентіва 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 Дієногест Зентіва. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати 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 Дієногест Зентіва може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток препарату одну таблетку

слід прийняти, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичний час. Аналогічно, таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід замінити на іншу таблетку.

Додаткова інформація щодо застосування в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Немає відповідних показань для застосування препарату Дієногест Зентіва 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 пацієнок з нирковою недостатністю.

Діти.

Дієногест Зентіва протипоказаний дітям до першої менструації.

Безпека та ефективність застосування дієногесту досліджувалась під час неконтрольованих клінічних досліджень протягом 12 місяців серед 111 дівчат (12-18 років), у яких ендометріоз був підтверджений клінічно (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування»).

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

Порушення МЩКТ має особливо важливе значення у підлітковому віці та у ранньому періоді статевого дозрівання, критичному періоді росту кісток. Не відомо, 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 Дієногест Зентіва та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка (див. розділи «Фармакологічні властивості», «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 в таблетці препарату Дієногест Зентіва) упродовж

більше 24 тижнів переносилося дуже добре.

Побічні реакції.

Побічні реакції описано згідно з MedDRA.

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

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

Крім того, лікування дієногестом 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 спостерігали наступні характери кровотеч: 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 спостерігалися наступні характери кровотеч: аменорея (28,2 %), нечасті кровотечі (24,2 %), часті кровотечі (2,7 %), нерегулярні кровотечі (21,5 %), тривалі кровотечі (4,0 %), нормальна менструальна кровотеча, тобто яка не належить до жодної з попередніх категорій (22,8 %). Лише іноді повідомляли про зміни характеру менструальних кровотеч як про побічні реакції у пацієнток (див. таблицю побічних реакцій).

У таблиці 1 зазначені побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомлялося під час лікування дієногестом, та їх частота.

У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення частоти: часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$) і нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$). Частота визначена на підставі об'єднаних даних чотирьох клінічних досліджень.

Таблиця 1

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 важкості 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 спостерігали 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 МЩКТ

Застосування дієногесту 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.

Звітування про можливі побічні реакції

Важливо повідомляти про можливі побічні реакції після дозволу лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний контроль балансу користі та ризику лікарського засобу.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «Зентіва Україна», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 2 або по 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шлеебрюггенкамп 15, 48159 Мюнстер, Німеччина.