

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Мітрен**

**(Mitren)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* дієногест;

1 таблетка містить дієногесту 2 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон К-30; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі круглі плоскі таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на сечостатеву систему, та статеві гормони. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів. Гестагени. Похідні прегнадієну.

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 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 дослідження з участю 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;  $p < 0,0001$ ) та клінічно значуще зменшення болю порівняно з початковим рівнем (середнє зменшення =  $27,4$  мм  $\pm 22,9$ ).

Через 3 місяці лікування зменшення болю у ділянці малого таза, що був пов'язаний з ендометріозом, на 50 % або більше було досягнуто у 37,3 % пацієнток, які отримували дієногест (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 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 досліджень підтверджувалися результатами, отриманими у процесі іншого дослідження, що порівнювало дієногест з агоністом гонадотропін-рилізінг гормону з участю пацієнток з ендометріозом.

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

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

### Дані щодо безпеки

Рівень ендогенного естрогену тільки помірно пригнічується під час лікування дієногестом.

У даний час результати довгострокових досліджень мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієнток, які застосовують дієногест, поки що недоступні. МЩК оцінювали у дорослих пацієнток до та після 6 місяців лікування дієногестом. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було. У 29 пацієнток, які отримували лейпрореліну ацетат, середнє зниження  $4,04$  %  $\pm 4,84$  було відзначено за той же період

( $D$  між групами =  $4,29$  %,  $p < 0,0003$ ).

Не спостерігали 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 дієногестом упродовж 15 місяців.

Безпека дієногесту щодо МЩК у підлітків була визначена у процесі дослідження, що тривало 12 місяців за участі 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 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 %.

## 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 з 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* СУРЗА4 – 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 із сироватки крові становить 64 мл/хв.

### Виведення

Рівень дієногесту у 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 Мітрену може буди передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози.

### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

У пацієнтів із порушеннями функції нирок фармакокінетику дієногесту не вивчали.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки фармакокінетику дієногесту не вивчали.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування ендометріозу.

### **Протипоказання.**

Препарат Мітрен 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 Мітрен, його прийом 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, які застосовують 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 Мітрен і призвести до небажаних ефектів, наприклад до змін характеру менструальної кровотечі.

Зменшення кліренсу статевих гормонів через пригнічення ферменту може зменшити терапевтичний ефект препарату Мітрен 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 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 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).

Відомі інгібітори CYP 3A4, такі як азольні протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, флюконазол), циметидин, верапаміл, макроліди (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин), дилтіазем, інгібітори протеази (наприклад, ритонавір, саквінар, індинавір, нелфінавір), антидепресанти (наприклад, нефазодон, флуоксамін, флуоксетин) та грейпфрутовий сік можуть збільшувати рівень прогестогену в плазмі крові та призвести до небажаних ефектів.

У дослідженні, що визначало ефект інгібіторів CYP 3A4 (кетоконазол, еритроміцин) на комбінацію естрадіолу валерат/дієногест, стаціонарна концентрація дієногесту у плазмі крові збільшилася. Результатом супутнього призначення потужного інгібітора кетоконазолу стало підвищення середнього значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація - час» дієногесту у плазмі (0-24 години) на 186 %. При призначенні помірному інгібітора еритроміцину показник AUC (0-24 години) для дієногесту підвищився на 62 %. Клінічна значимість цих взаємодій невідома.

#### *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, малоімовірна.

#### *Взаємодія з харчовими продуктами*

Вживання їжі з високим вмістом жирів не впливало на біодоступність дієногесту.

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

### **Особливості застосування.**

#### *Застереження.*

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

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

#### Тяжкі маткові кровотечі

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

#### Зміна характеру кровотечі

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

#### Циркуляторні порушення

На підставі даних 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.

Дані деяких досліджень 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), включають: особистий або сімейний анамнез (наприклад, випадки ВТЕ у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці); вік; ожиріння, тривалу іммобілізацію, радикальні хірургічні втручання або травми. У випадку тривалої іммобілізації рекомендується припинити застосування препарату Мітрен (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

Дані мета-аналізу 54 епідеміологічних досліджень вказують 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, 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 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 застосовував ОК.

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

### Остеопороз

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

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 %. 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 %).

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 дієногесту 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»).

### 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 Мітрен та лікувати артеріальну гіпертензію.

При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіж, 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 дієногесту.

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 дієногесту.

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 дієногесту слід вирішувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Під час застосування дієногесту 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 Мітрен містить 60,93 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 Мітрен.

*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»).

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

#### *Період годування груддю*

Лікування дієногестом 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 дієногестом, беручи до уваги користь годування груддю для дитини і необхідність терапії для жінки.

#### *Фертильність*

На підставі наявних даних можна стверджувати, що під час лікування дієногестом у більшості пацієнток інгібується овуляція. Однак препарат Мітрен 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 дієногестом.

*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 дієногестом пацієнок 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 Мітрен. 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 Мітрен може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток першу 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 Мітрен 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.*

Препарат Мітрен не показаний для застосування дітям до настання менархе.

Існують дані про ефективність дієногесту при лікуванні ендометріозу, асоційованого з тазовим болем, у підлітків (12-18 років) із загальним сприятливим профілем безпеки та переносимості лікарського засобу.

Лікарю слід зважити переваги застосування дієногесту 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 Мітрен) упродовж більше 24 тижнів переносилися 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 із використанням щоденників пацієнток та аналізували із застосуванням методу ВОЗ протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів терапії препаратом спостерігали такі характеристики 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 характеристики 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 зазначені побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомляли 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.

| Системи органів (MedDRA)                       | Часто                | Нечасто                               |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| З боку системи крові та лімфатичної системи    |                      | анемія                                |
| З боку метаболізму 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                            |                                                                                                            | інфекції 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, зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність.

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.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 28 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА С.А./LABORATORIOS LEON FARMA S.A.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Полігоно Індустріаль Наватехера, вул. Ла Вальїна б/н, Вільякіламбре-Леон, Іспанія/ Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina s/n, Villaquilambre-Leon, Spain.