

## **Состав**

*действующее вещество:* dienogest;

1 таблетка содержит диеногеста 2 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К 25, тальк, кросповидон, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые таблетки диаметром 7 мм со скошенными краями, белого или почти белого цвета, с вытесненной буквой «В» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половых органов. Прогестогены. Код АТХ G03D B08.

## **Фармакодинамика**

Диеногест - производное нортестостерона без андрогенной и с определенной антиандрогенной активностью, что составляет примерно одну треть активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке только с 10% относительной аффинностью. Несмотря на низкую аффинность к рецепторам прогестерона, диеногест обладает сильным прогестагенным эффектом *in vivo*. Диеногест не проявляет значительной андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активности *in vivo*.

Диеногест влияет на эндометриоз, уменьшая эндогенную продукцию эстрадиола и, таким образом, подавляя трофическое влияние эстрадиола на еутопичный и эктопический эндометрий. При непрерывном применении диеногест приводит к созданию гипоэстрогенной, гипергестагенной эндокринной среды, что вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов.

## Данные по эффективности

Преимущество препарата Визан в сравнении с плацебо было продемонстрировано в ходе трехмесячного исследования при участии 198 пациенток с

эндометриозом. Боль в области таза, связанный с эндометриозом, измеряли с помощью визуальной аналоговой шкалы (0-100 мм). Через 3 месяца терапии препаратом Визан была определена статистически значимая разница по сравнению с плацебо ( $D = 12,3$  мм; 95% ДИ: 6,4-18,1;  $p < 0,0001$ ) и клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем (среднее снижение составило  $27,4$  мм  $\pm$  22,9).

Через 3 месяца лечения уменьшение боли в области малого таза, что был связан с эндометриозом, на 50% или больше было достигнуто в 37,3% пациенток, получавших Визан (плацебо: 19,8%), без соответствующего увеличения дозы сопутствующего обезболивающего средства; уменьшение боли в области малого таза, связанного с эндометриозом, на 75% или более (также без соответствующего увеличения дозы сопутствующего обезболивающего) было достигнуто в 18,6% пациенток, получавших Визан (плацебо 7,3%).

Открытое продолжение этого плацебо-контролируемого исследования показало непрерывное уменьшение связанного с эндометриозом боли в области таза при лечении длительностью до 15 месяцев.

Результаты плацебо-контролируемых исследований подтверждались результатами, полученными в ходе шестимесячного активно-контролируемого исследования по сравнению с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона с участием 252 пациенток с эндометриозом.

Три исследования при участии 252 пациенток, получавших диеногест по 2 мг в сутки, продемонстрировали существенное снижение эндометриоидных поражений через 6 месяцев лечения.

В ходе небольшого исследования ( $n = 8$  на группу дозирования) применения диеногеста в дозе 1 мг в сутки выявило отсутствие овуляции через 1 месяц терапии. Визан не исследовалась по контрацептивной эффективности в больших исследованиях.

#### Данные по безопасности

Уровень эндогенного эстрогена только умеренно подавляется во время лечения Визан.

На сегодня результаты долгосрочных исследований минеральной плотности костей (МПК) и риска переломов у пациенток, принимающих препарат Визан, недоступны. МПК оценивали в 21 взрослой пациентки до и после 6 месяцев лечения Визан. Снижение среднего показателя МПК выявлено не было. В 29 пациенток, получавших лейпрорелина ацетат, среднее снижение  $4,04\% \pm 4,84$  было отмечено за тот же период

(D между группами составило 4,29%, 95% ДИ: 1,93-6,66; p <0,0003).

Не наблюдалось значительного влияния на стандартные лабораторные показатели, в том числе на результаты анализа крови, биохимического анализа крови, уровень печеночных ферментов, уровень липидов и HbA1c, во время лечения Визан течение 15 месяцев (N = 168).

#### Данные по безопасности для подростков

Безопасность препарата Визан относительно МПК были исследованы в ходе неконтролируемого исследования в течение 12 месяцев с участием 111 пациенток подросткового возраста (от 12 до <18 лет) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом. Средняя относительное изменение МПК поясничного отдела позвоночника (L2-L4) от исходных показателей в 103 пациенток до окончания лечения составляла -1,2%. Повторное измерение через 6 месяцев после окончания лечения в подгруппе с пониженными значениями МПК показало повышение МПК в -0,6%.

#### Данные доклинических исследований по безопасности

Данные доклинических исследований не указывают на существование особого риска для человека на основании стандартных исследований токсичности при многократном приеме, генотоксичности, канцерогенного действия и токсического влияния на репродуктивную функцию. Однако следует учитывать, что половые стероиды могут способствовать росту определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После приема диеногест быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1,5 ч после однократного приема и составляет 47 нг / мл. Биодоступность диеногеста составляет примерно 91%. Фармакокинетика диеногеста зависит от дозы в диапазоне доз 1-8 мг.

*Распределение.* Диеногест связывается с альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или глобулином, связывающим ГКС (ГОК). Лишь 10% общей концентрации диеногеста в сыворотке крови находятся в виде свободного стероида, а 90% - неспецифически связаны с альбумином. Очевидный объем распределения диеногеста составляет 40 л.

*Метаболизм.* Диеногест полностью метаболизируется известными путями метаболизма стероидов с образованием преимущественно эндокринологического неактивных метаболитов. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* СYP3A4 - главный фермент, вовлеченный в метаболизм диеногеста. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы таким образом, что доминирующим метаболитом в плазме крови диеногест в неизмененном виде.

Скорость клиренса из сыворотки крови составляет 64 мл / мин.

*Выведение.* Уровень диеногеста в сыворотке крови снижается двухфазно с периодом полувыведения составляет 9-10 часов. Диеногест выводится в виде метаболитов с мочой и калом в соотношении примерно 3: 1 после приема в дозе 0,1 мг / кг. Период полувыведения метаболитов с мочой составляет примерно 14 часов. После приема 86% дозы выводится из организма в пределах 6 дней, большая часть этого количества выводится в первые 24 часа, главным образом с мочой.

*Состояние равновесия.* Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. При ежедневном приеме концентрация вещества в сыворотке крови возрастает в 1,24 раза, достигая равновесного состояния через 4 дня применения. Фармакокинетика диеногеста после повторного применения препарата Визан может быть предусмотрена на основании данных о фармакокинетике одной дозы.

*Фармакокинетика в особых группах пациентов.* У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетику препарата Визан не изучали. У пациентов с нарушением функции печени фармакокинетику препарата Визан не изучали.

## **Показания**

Лечение эндометриоза.

## **Противопоказания**

Препарат Визан не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, которые частично взяты из информации по другим препаратам, содержащим только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний развивается на фоне приема Визан, использование препарата следует немедленно прекратить.

- Венозная тромбоэмболия в активной форме.
- Артериальные или кардиоваскулярные заболевания в анамнезе (например инфаркт миокарда, цереброваскулярная событие, ишемическая болезнь

сердца).

- Сахарный диабет с поражением сосудов.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или их наличие в анамнезе, пока показатели функции печени не к норме.
- Опухоли печени в анамнезе (доброкачественные или злокачественные).
- Предполагаемые злокачественные опухоли, зависящие от половых гормонов.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Примечание:* для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных средств, применяемых сопутствующе.

### Влияние других препаратов на Визан

Прогестогены, включая диеногест, метаболизируются главным образом системой цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), расположенной в слизистой оболочке кишечника и в печени. Поэтому индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм прогестагена. Увеличение клиренса половых гормонов через индукцию ферментов может уменьшить терапевтический эффект Визан и привести к нежелательным эффектам, например к изменениям характера менструального кровотечения.

Уменьшение клиренса половых гормонов из-за подавления фермента может уменьшить терапевтический эффект Визан и привести к развитию побочных реакций.

*Вещества, повышающие клиренс половых гормонов* (снижение эффективности путем индуцирования ферментов), например: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фельбамат, гризеофульвин и средства, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Индукция ферментов может наблюдаться после нескольких дней терапии. Максимальная индукция ферментов целом проявляется через несколько недель.

Индукция ферментов может продолжаться до 4 недель после прекращения терапии.

Влияние индуктора CYP 3A4 рифампицина исследовался у здоровых женщин в постклимактерическом периоде. Одновременное применение рифампицина с таблетированной формой эстрадиола валерат / диеногеста привело к значительному снижению равновесной концентрации и системного воздействия диеногеста и эстрадиола. Системное воздействие диеногеста и эстрадиола в равновесном состоянии, измеренное по AUC (0-24 часа), уменьшился на 83% и 44% соответственно.

*Вещества с различным влиянием на клиренс половых гормонов.*

Одновременное применение с половыми гормонами большого количества комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с комбинациями ингибиторов вируса гепатита С может увеличить или уменьшить уровень прогестина в плазме крови. Совокупное влияние этих изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

*Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов).*

Диеногест является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A4.

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов остается неизвестной.

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может увеличивать плазменные концентрации диеногеста.

Одновременное применение с сильным ингибитором фермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к повышению в 2,9 раза AUC (0-24 часа) диеногеста в равновесном состоянии. Одновременное применение с умеренным ингибитором эритромицином приводило к повышению в 1,6 раза AUC (0-24 часа) диеногеста в равновесном состоянии.

*Влияние диеногеста на другие лекарственные средства*

По результатам исследований ингибирования *in vitro*, клинически значимое взаимодействие диеногеста с другими препаратами, метаболизм которых опосредуется ферментами цитохрома P450, маловероятно.

*Взаимодействие с пищевыми продуктами*

Прием пищи с высоким содержанием жиров не влияет на биодоступность препарата Визан.

*Лабораторные тесты*

Прием прогестагенов может повлиять на результаты некоторых лабораторных анализов, в том числе на биохимические параметры печени, щитовидной железы, функции почек и надпочечников, уровни белков (носителей) в плазме крови (например ГОК и фракции липидов / липопротеидов), параметры метаболизма углеводов и показатели коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах лабораторной нормы.

## **Особенности применения**

### Предостережения.

Поскольку Визан - препарат, содержащий только прогестаген, считается, что особые предостережения и меры безопасности по применению прогестинсодержащих препаратов также касаются препарата Визан, хотя не все предостережения и меры предосторожности основываются на соответствующих результатах клинических исследований именно этого препарата.

При ухудшении или первом возникновении любого из указанных ниже состояний / факторов риска в индивидуальном порядке должен быть проведен анализ соотношения риск / польза перед началом или продолжением применения препарата Визан.

### *Тяжелые маточные кровотечения*

Маточное кровотечение, например, у женщин с аденомиозом матки или лейомиомой матки, может увеличиваться при применении препарата Визан. Если кровотечение выражена и не прекращается в течение длительного времени, она может привести к анемии (в некоторых случаях тяжелой). В таком случае нужно рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата.

### *Изменение характера кровотечения*

Лечение препаратом Визан влияет на характер менструального кровотечения у большинства женщин (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Циркуляторные нарушения*

На основании результатов эпидемиологических исследований выявлено небольшое количество данных о существовании связи между применением препаратов, содержащих только прогестаген, и повышением риска развития инфаркта миокарда или церебральной тромбоэмболии. Риск сердечно-сосудистых и церебральных явлений скорее связан с возрастом, артериальной гипертензией и курением. У женщин с гипертензией риск развития инсульта может несколько

увеличиваться при применении препаратов, содержащих только прогестаген.

Некоторые исследования свидетельствуют о существовании определенного, однако не статистически значимого увеличения риска развития венозной тромбоземболии (тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии), связанного с использованием препаратов, содержащих только прогестаген. Общеизвестные факторы, повышающие риск возникновения венозной тромбоземболии (ВТЭ) включают: личный или семейный анамнез (например случаи ВТЭ у братьев или сестер или родителей в относительно молодом возрасте); возраст; ожирение, длительная иммобилизация, радикальные хирургические вмешательства или травмы. В случае длительной иммобилизации рекомендуется прекратить применение препарата Визан (при плановых операциях не менее чем за 4 недели до нее) и не восстанавливать его раньше чем через 2 недели после полной реабилитации.

Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоземболии в послеродовой период.

В случае возникновения симптомов венозных и артериальных тромботических заболеваний или подозрений на них лечение следует прекратить.

### Опухоли

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном повышении относительного риска ( $OR = 1,24$ ) развития рака молочной железы у женщин, применяющих оральные контрацептивы (ОК), главным образом содержащие эстроген-прогестаген. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после окончания приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Поскольку рак молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет встречается редко, увеличение количества случаев диагностики рака молочной железы у женщин, использующих или недавно КОК, является незначительным относительно общего риска рака молочной железы.

Существует одинаковый риск выявления рака молочной железы у женщин, принимавших препараты, содержащие только прогестаген, или КОК. Однако информация о препаратах, содержащих только прогестаген, базируется на данных, полученных от гораздо меньшего количества женщин, которые их применяют, и поэтому она менее убедительной, чем данные по КОК. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, использующих ОК, так и биологическим действием этих препаратов или сочетанием обоих факторов.

Отмечена тенденция, что рак молочной железы, выявленный у женщин, которые когда-либо принимали ОК, клинически менее выражен, чем у тех, кто никогда не применял оральные контрацептивы.

В редких случаях у женщин, принимавших гормональные вещества, подобные той, что содержится в препарате Визан, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, которые в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае возникновения жалоб на сильную боль в эпигастральной области, увеличение печени или появления признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность наличия опухоли печени у женщин, принимающих препарат Визан.

### *Остеопороз*

Изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Применение препарата Визан подросткам (12-18 лет) в течение периода лечения 12 месяцев ассоциировалось со снижением среднего значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) на 1,2%. После прекращения лечения МПКТ повышалась снова у этих пациентов.

Средняя относительное изменение МПКТ от исходных показателей до окончания лечения составила 1,2% с диапазоном между -6% и 5% (ДИ 9

5%: -1,70% и -0,78%, n = 103). Повторное измерение через 6 месяцев после окончания лечения в подгруппе с пониженными значениями МПКТ показало тенденцию к восстановлению (средняя относительное изменение от исходных показателей: -2,3% при окончании лечения и -0,6% через 6 месяцев после окончания лечения с диапазоном между - 9% и 6% (ДИ 95%: -1,20% и 0,06% (n = 60)).

Нарушение минеральной плотности костной ткани имеет особое значение в подростковом возрасте и в ранний период полового созревания, критический период роста костей. Неизвестно, уменьшит пиковую костную массу и повысит риск перелома костей в пожилом возрасте снижение МПКТ в этой популяции (см. Раздел «Дети» и «Фармакологические свойства»).

Перед началом лечения врачу следует взвесить преимущества применения препарата Визан и возможные риски применения для каждого подростка, учитывая также наличие существенных факторов риска остеопороза.

Адекватное применение кальция и витамина D при диетическом питании или при применении пищевых добавок является важным для здорового состояния

костной ткани у женщин всех возрастных категорий.

Не наблюдалось снижения МПКТ у взрослых (см. Раздел «Фармакодинамические свойства»).

У пациенток, находящихся в группе повышенного риска развития остеопороза, тщательная оценка соотношения риск / польза должна быть проведена до начала лечения Визан, поскольку уровень эндогенных эстрогенов умеренно снижается на фоне лечения Визан (см. Раздел «Фармакологические»).

### *Другие состояния*

По состоянию пациенток с депрессией в анамнезе следует тщательно наблюдать и отменить препарат при развитии выраженных проявлений депрессии.

Диеногест обычно не влияет на артериальное давление у нормотензивных женщин. Однако, если продолжительная клинически выраженная гипертензия возникает при применении препарата, рекомендуется отменить препарат Визан и лечить гипертензию.

При рецидиве холестатической желтухи и / или зуда, возникали в период беременности или предыдущего приема половых гормонов, прием препарата следует прекратить.

Диеногест может иметь незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Женщины, больные сахарным диабетом, особенно с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, должны тщательно обследоваться в течение применения препарата Визан.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины, склонные к возникновению хлоазмы, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время приема препарата Визан.

Вероятность внематочной беременности у женщин, использующих для контрацепции препараты, содержащие только прогестаген, выше, чем у женщин, принимающих КОК. Поэтому для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или нарушением функции маточных труб вопрос об использовании препарата Визан следует решать только после тщательной оценки соотношения польза / риск.

Во время применения препарата Визан может возникать персистенция фолликулов (часто отмечается как функциональные кисты яичников). Большинство этих фолликулов является бессимптомными, хотя некоторые могут

сопровождаться болью в области таза.

Не используется в гериатрической практике.

### *Лактоза*

Каждая таблетка Визан содержит 62,8 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, которые придерживаются безлактозной диеты, должны учитывать количество этого вещества в таблетке препарата Визан.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не наблюдали влияния на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами у пациенток, которые принимали препараты, содержащие диеногест.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Существуют ограниченные данные по применению диеногеста беременным женщинам. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное риски репродуктивной токсичности (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Визан не рекомендуется применять беременным женщинам, так как нет необходимости лечить эндометриоз в период беременности.

*Кормление грудью.* Лечение препаратом Визан в период кормления грудью не рекомендуется. Неизвестно, проникает диеногест в грудное молоко женщины. Данные, полученные в ходе исследований на животных, указывают на проникновение диеногеста в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения терапии препаратом Визан, учитывая пользу кормления грудью для ребенка и необходимость терапии для женщины.

*Фертильность.* На основании имеющихся данных можно утверждать, что во время лечения Визан у большинства пациенток ингибируется овуляция. Однако препарат Визан не является противозачаточным средством.

Если нужна контрацепция, следует дополнительно применять негормональный метод предотвращения беременности (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

На основании имеющихся данных можно утверждать, что менструальный цикл возвращается к норме в течение 2 месяцев после прекращения лечения Визан.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Для перорального применения.

### Дозировка

Принимать по 1 таблетке ежедневно без перерыва в приеме препарата примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетки следует принимать регулярно, независимо от менструального кровотечения. Как только таблетки из одной упаковки закончились, начинать принимать таблетки из следующей упаковки, не делая перерыва в применении лекарственного средства.

Отсутствует опыт лечения Визан пациенток с эндометриозом дольше 15 месяцев.

Прием препарата можно начать в любой день менструального цикла.

Применение любых гормональных контрацептивов следует прекратить до начала терапии препаратом Визан. Если необходима контрацепция, следует дополнительно применять негормональный метод предотвращения беременности (например барьерный метод).

### *Пропуск приема лекарственного средства*

В случае пропуска приема таблетки, рвота и / или диареи (которые состоялись в рамках

3-4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Визан может уменьшиться. В случае пропуска приема одной или нескольких таблеток 1 таблетку следует принять, как только женщина вспомнит об этом, а следующую принимать в обычное время. Таблетку, не впитавшись через рвоту или диарею, следует аналогично заменить на другую таблетку.

Дополнительная информация по применению особым группам пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Нет соответствующих показаний к применению препарата Визан пациенткам этой группы.

## *Печеночная недостаточность*

Препарат противопоказан пациенткам с тяжелым заболеванием печени в анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»).

## *Почечная недостаточность*

Нет никаких данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы для пациенток с почечной недостаточностью.

## **Дети**

Препарат Визан не показан для применения у детей до наступления менархе.

Безопасность и эффективность применения препарата Визан изучали в ходе неконтролируемого исследования продолжительностью 12 месяцев в 111 пациенток подросткового возраста (12-<18 лет) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Эффективность препарата Визан была продемонстрирована при лечении эндометриоза, ассоциированного с тазовой болью, у подростков (12-18 лет) с общим благоприятным профилем безопасности и переносимости препарата.

Применение препарата Визан у подростков в период лечения 12 месяцев ассоциировалось со снижением среднего значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника на 1,2%. После прекращения лечения МПКТ повышалась снова у этих пациентов.

Нарушение минеральной плотности костной ткани имеет особо важное значение в подростковом возрасте и в раннем периоде полового созревания, критическом периоде роста костей. Неизвестно, уменьшит пиковую костную массу и повысит риск перелома костей в пожилом возрасте снижение МПКТ в этой популяции.

Поэтому врачу следует взвесить преимущества применения препарата Визан и возможные риски применения для каждого подростка (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакодинамические свойства»).

## **Передозировка**

Исследования острой токсичности, проведенных с Диеногест, не указывали на риск развития острых побочных реакций в случае неумышленного приема нескольких суточных терапевтических доз. Никаких специфических антидотов не существует. Применение 20-30 мг диеногеста в сутки (что в 10-15 раз выше,

чем доза в таблетке препарата Визан) в течение более 24 недель переносились очень хорошо.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции описаны согласно MedDRA.

Побочные реакции чаще всего развиваются в течение первых месяцев применения препарата Визан и исчезают в процессе лечения. Могут наблюдаться изменения характера кровотечений, такие как кровянистые выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея.

Сообщалось о нижеприведенные побочные реакции во время лечения Визан. Побочные явления, о которых чаще всего сообщалось во время лечения Визан, включают головную боль (9,0%), дискомфорт в молочных железах (5,4%), подавленное настроение (5,1%) и акне (5,1%) .

Кроме того, препарат Визан влияет на характер менструальных кровотечений у большинства женщин. Характер менструальных кровотечений оценивали систематически с использованием дневников пациенток и анализировали с применением метода ВОЗ в течение 90-дневного отчетного периода. В течение первых 90 дней терапии препаратом Визан наблюдали такие кровотечения по характеру (n = 290, 100%): аменорея (1,7%), редкие кровотечения (27,2%), частые кровотечения (13,4%), нерегулярные кровотечения (35,2%), длительные кровотечения (38,3%), нормальная кровотечение, то есть такая, которая не принадлежит ни к одной из предыдущих категорий (19,7%). В течение четвертого отчетного периода наблюдались такие кровотечения по характеру (n = 149, 100%): аменорея (28,2%), редкие кровотечения (24,2%), частые кровотечения (2,7%), нерегулярные кровотечения (21,5%), длительные кровотечения (4,0%), нормальная кровотечение, то есть такая, которая не принадлежит ни к одной из предыдущих категорий (22,8%). Об изменениях характера менструальных кровотечений лишь иногда сообщали как о побочных реакциях у пациенток (см. Таблицу побочных реакций).

В таблице указаны побочные реакции в соответствии с классификацией MedDRA (MedDRA SOCs), о которых сообщалось во время лечения Визан, и их частота.

В рамках каждой группы побочные эффекты указано в порядке убывания частоты: часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ) и нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ). Частота определена на основании объединенных данных четырех клинических исследований с участием 332 пациенток (100%).

Побочные реакции, фаза III клинических исследований, N = 332

Системы органов (MedDRA)	Часто	Нечасто
Со стороны системы крови и лимфатической системы		анемия
Метаболизм и нарушения обмена веществ	повышение массы тела	снижение массы тела, повышенный аппетит
Психические нарушения	подавленное настроение, нарушение сна, нервозность, снижение либидо, изменения настроения	беспокойство, депрессия, лабильность настроения
Со стороны нервной системы	головная боль, мигрень	нарушения вегетативной регуляции, нарушение внимания
Со стороны органов зрения		сухость в глазах
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата		звон в ушах
Со стороны сердца		неспецифические циркуляторные расстройства, тахикардия
Со стороны сосудов		артериальная гипотензия

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		диспное
Со стороны желудочно-кишечного тракта	нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання	диарея, запор, дискомфорт в брюшной полости, воспаление желудочно-кишечного тракта, гингивит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	акне, алопеція	сухость кожи, гипергидроз, зуд, гирсутизм, онихоклазия, перхоть, дерматит, нарушение роста волос, фотосенсибилизация, изменения пигментации
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	біль у спині	боль в костях, мышечные судороги, боль в конечностях, ощущение тяжести в конечностях
Со стороны почек и мочевыделительной системы		инфекция мочевыводящих путей
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/ вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання	вагинальный кандидоз, сухость вульвы и влагалища, выделения из половых органов, боль в области малого таза, атрофический вульвовагинит, увеличение молочных желез, кистозно-фиброзные заболевания молочных желез, нагрубание молочных желез

Общие нарушения и местные реакции	астенічні стани, дратівливість	отек
-----------------------------------	-----------------------------------	------

*Также наблюдались такие побочные реакции:* персистенция фолликулов, повышение аппетита, реакции гиперчувствительности.

Другие серьезные побочные реакции наблюдались при применении стероидных половых гормонов прогестагенов (см. Раздел «Особенности применения»): венозные и артериальные тромбоемболические нарушения, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, новообразования молочных желез, опухоли печени, ощущение дискомфорта в спине, хлоазма, холестатическая желтуха, остеопороз (см. ниже), изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность.

#### *Снижение минеральной плотности костной ткани*

В ходе неконтролируемого клинического исследования с участием 111 пациенток подросткового возраста (от 12 до <18 лет), получавших терапию препаратом Визан, 103 пациенткам измеряли МПКТ. В около 72% участников исследования наблюдалось снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника (L2-L4) после 12 месяцев применения (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакциях*

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период постмаркетингового наблюдения очень важны. Это дает возможность осуществлять контроль соотношения польза / риск применения лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

#### **Срок годности**

5 лет.

#### **Условия хранения**

Не требуются специальные условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте.

Не следует применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Байер Ваймар ГмбХ и Ко. КГ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Доберайнерштрассе 20 99427 Ваймар, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).