

Состав

действующее вещество: диеногест;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит диеногеста 2 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, (К-30), натрия крахмала (тип А), магния стеарат, вода очищенная

пленочная оболочка: гипромеллоза (Е 464), гидроксипропилцеллюлоза (Е 463), тальк (Е 553b), масло хлопковое гидрогенизированное, титана диоксид (Е 171), вода очищенная.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «2» 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 оказывает сильный прогестагенный эффект *in vivo*. Диеногест не проявляет значительную андрогенную, минералокортикоидную или глюкокортикоидную активность *in vivo*.

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

Данные по эффективности

Преимущество диеногеста сравнению с плацебо была продемонстрирована в процессе 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 Диеногест 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 уменьшение = $27,4$ мм $\pm$ 22,9).

Через 3 месяца лечения уменьшение количества проявлений тазовой боли на 50% и более, при отсутствии повышения дозы обезболивающих средств, наблюдали в 37,3% пациентов, принимавших диеногест (плацебо: 19,8%); уменьшение количества проявлений тазовой боли на 75% и более, при отсутствии повышения дозы обезболивающих средств наблюдали в 18,6% пациентов, принимавших диеногест (плацебо 7,3%).

Продолжение этого исследования показало непрерывное уменьшение связанного с эндометриозом боли в области таза при лечении длительностью до 15 месяцев.

Данные трех исследований при участии пациенток, получавших диеногест по 2 мг в сутки, свидетельствуют о существенном снижении эндометриоидных поражений через 6 месяцев лечения.

В процессе небольшого исследования применения диеногеста в дозе 1 мг в сутки выявлено отсутствие овуляции через 1 месяц терапии. Диеногест не исследовалась по контрацептивной эффективности в больших исследованиях.

Данные по безопасности

При применении диеногеста уровень эндогенного эстрогена умеренно снижался.

До сих пор данные длительных исследований по минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и риска переломов у пациентов, принимающих диеногест, отсутствуют. Показатель МПКТ оценивалась в 21 взрослого пациента до лечения и через 6 месяцев приема диеногеста, при этом его среднее значение не уменьшилось. У 29 пациентов, принимавших лейпрорелин ацетат (ЛА), среднее снижение составило $4.04\% \pm 4,84$ за тот же период (Δ между группам = 4.29%; 95% ДИ: 1,93-6,66; $p < 0,0003$).

Во время приема диеногеста, в течение периода до 15 месяцев (n = 168) не было зафиксировано никаких значительных различий стандартных лабораторных показателей (гематологический анализ крови, биохимический анализ крови, уровень печеночных ферментов, липидов и гликированного гемоглобина).

Данные по безопасности для подростков

Безопасность и эффективность применения диеногеста относительно показателя МПКТ исследовали при неконтролируемых клинических исследований в течение 12 месяцев среди 111 девушек (12-18 лет), в которых эндометриоз был подтвержден клинически. Средний показатель изменения МПКТ поясничного отдела (L2-L4) от начала лечения составлял 1,2% у 103 пациентов. В подгруппе пациентов с пониженным показателем МПКТ был выполнен повторный анализ через 6 месяцев после завершения лечения, во время которого было обнаружено повышение показателей МПКТ на 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 вызывать рост 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 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 с 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 (V_d / F) 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* CYP3A4 - главный фермент, вовлеченный в метаболизм диеногеста. Эти метаболиты очень быстро выводятся из плазмы крови таким образом, что доминирующей фракцией в плазме крови диеногест в неизмененном виде.

Скорость клиренса (Cl / F) с 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 диеногеста, таблеток 2 мг, может быть предусмотрена на основании данных о фармакокинетике одной дозы.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику препарата Диметрио, таблетки 2 мг, не изучали.

У пациентов с нарушениями функции печени фармакокинетику препарата Диметрио, таблетки 2 мг, не изучали.

Показания

Лечение эндометриоза.

Противопоказания

Препарат Диметрио не следует применять при наличии любого из нижеперечисленных состояний или заболеваний. Эта информация частично

получена на основании применения других препаратов, содержащих только прогестаген. Если любой из этих состояний или заболеваний возникает впервые во время применения препарата Диметрио, прием препарата следует немедленно прекратить.

- Венозная тромбоземболия 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).
- Или 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 сопутствующее.

Влияние других препаратов на диеногест

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 Диметрио и привести к нежелательным эффектам, например к изменениям характера менструального кровотечения.

Уменьшение клиренса половых гормонов из-за подавления фермента может уменьшить терапевтический эффект Диметрио 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 в 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, маловероятна.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Употребление пищи с высоким содержанием жиров не влияло на биодоступность препарата Диметрио.

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

Предостережение.

Поскольку Диметрио - препарат, содержащий только прогестаген, считают, что особые предостережения и меры безопасности по применению прогестинсодержащих препаратов также касаются препарата Диметрио, 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 Диметрио.

Тяжелые маточные кровотечения

Маточное кровотечение, например у женщин с аденомиозом матки или

лейомиомой матки, может увеличиваться при применении препарата Диметрио. 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 Диметрио влияет на характер менструального кровотечения у большинства женщин.

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 кардиоваскулярных и церебральных явлений скорее связан с возрастом, артериальной гипертензией и курением. У женщин с артериальной 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 тромбоэмболии (ВТЭ) (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), связанного с применением препаратов, содержащих только прогестаген. Общепризнанные факторы, повышающие риск возникновения 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 Диметрио (при плановых операциях-минимум за 4 недели до нее) и не восстанавливать его раньше чем через 2 недели после полной реабилитации.

Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

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, применяющих или недавно применявших КОК, незначительно относительно общего риска рака молочной железы. Существует одинаковый риск выявления рака молочной железы у женщин, принимавших препараты, содержащие только прогестаген, или КОК. Однако информация, касающаяся препаратов, содержащих только прогестаген, базируется на гораздо меньшем количестве женщин, которые их применяют, поэтому она менее убедительной, чем данные, касающиеся КОК. Результаты этих исследований не предоставляют доказательств существования причинной взаимосвязи. Повышение риска может быть обусловлено как более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, применяющих 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 употреблял ОК.

В редких случаях у женщин, принимавших гормональные вещества, подобные той, что содержит препарат Диметрио, наблюдались доброкачественные, а еще реже - злокачественные опухоли печени, которые в отдельных случаях приводили к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае 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 Диметрио.

Остеопороз

Изменения МПКТ.

Применение диеногеста 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 95%: -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 МПКТ 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.

Перед началом лечения врачу следует взвесить преимущества применения препарата Диметрио 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.

У пациенток, находящихся в группе повышенного риска развития остеопороза, тщательная оценка соотношения польза / риск должна быть проведена до начала лечения Диметрио, поскольку уровень эндогенных эстрогенов умеренно снижается на фоне лечения Диметрио.

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 артериальная гипертензия возникает при применении препарата, рекомендуется отменить препарат Диметрио и лечить артериальную 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 Диметрио.

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 Диметрио.

Вероятность внематочной беременности у женщин, применяющих для контрацепции препараты, содержащие только прогестаген, выше, чем у женщин, принимающих КОК. Поэтому для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или нарушениями функции маточных труб вопрос о применении препарата Диметрио следует решать только после тщательной оценки соотношения польза / риск.

Во время применения препарата Диметрио может возникать персистенция фолликулов (часто отмечается как функциональные кисты яичников). Большинство этих фолликулов бессимптомные, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза.

Не применяется в гериатрической практике.

Одна таблетка Диметрио содержит 62,8 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

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

Не наблюдали влияния на способность управлять автотранспортом и управлять механизмами у пациенток, принимавших 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

риск репродуктивной токсичности.

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

Период кормления грудью

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

Фертильность

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

Если нужна контрацепция, следует дополнительно применять негормональный метод предотвращения беременности.

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

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 Диметрио 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 Диметрио. 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 имели место в течение 3-4 часов после приема таблетки, эффективность препарата Диметрио 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. Аналогично, таблетку, не впиталась через рвоту или диарею, следует заменить на другую таблетку.

Дополнительная информация по применению в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет соответствующих показаний к применению препарата Диметрио 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 Диметрио не показан для применения у детей до наступления менархе.

Безопасность и эффективность применения препарата Диметрио были исследованы в ходе неконтролируемого исследования в течение 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 Диметрио была продемонстрирована при лечении эндометриоза, ассоциированного с тазовой болью, у подростков (12-18 лет) с общим благоприятным профилем безопасности и переносимости препарата.

Применение препарата Диметрио 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 Диметрио и возможные риски применения для каждого подростка (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакодинамические свойства»).

Передозировка

Исследование острой токсичности, проведенных с Диеногест, не указывали на риск развития острых побочных реакций в случае непреднамеренного 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 Диметрио) в течение более 24 недель переносились очень хорошо.

Побочные реакции

Побочные реакции описано согласно MedDRA.

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

Побочные явления, о которых чаще всего сообщали во время лечения Диметрио, включают головную боль (9,0%), дискомфорт в молочных железах (5,4%), подавленное настроение (5,1%) и акне (5,1%).

Кроме того, лечение Диметрио 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 наблюдали следующие характеры кровотечений аменорея (1,7%), редкие кровотечения (27,2%), частые кровотечения (13,4%), нерегулярные кровотечения (35,2%), длительные кровотечения (38 , 3%), нормальная кровотечение, то есть ни одна из предыдущих категорий (19,7%). В течение четвертого отчетного периода наблюдались следующие характеры кровотечений аменорея (28,2%), редкие кровотечения (24,2%), частые кровотечения (2,7%), нерегулярные кровотечения (21,5%), длительные кровотечения (4,0 %), нормальная кровотечение, то есть который не принадлежит ни к одной из предыдущих категорий (22,8%). Лишь иногда сообщали об изменениях характера менструальных кровотечений 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 Диметрио, и их частота. В рамках каждой группы побочные эффекты указанные в порядке убывания частоты:

- часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$);
- нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$).

Частота определена на основании объединенных данных четырех клинических исследований.

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 расстройства	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 глаз
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		одышка
Со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боль в животе, метеоризм, вздутие живота, рвота	диарея, запор, дискомфорт в брюшной полости, воспаление желудочно-кишечного тракта, гингивит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	акне, алопеция	сухость кожи, гипергидроз, зуд, гирсутизм, онихоклазия, перхоть, дерматит, нарушение роста волос, фотосенсибилизация, изменения пигментации

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	боль в спине	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 в молочных железах, киста яичников, приливы, маточные / вагинальные кровотечения, в т.ч. кровомазание	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	астенические состояния, раздражительность	отек

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

Другие серьезные побочные реакции наблюдали при применении стероидных половых гормонов прогестагенов: венозные и артериальные тромбоэмболические 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 МПКТ

Применение Диметриоа 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.

Отчет о возможных побочных реакциях

Важно сообщать о возможных побочных реакциях после разрешения лекарственного средства. Это позволяет проводить постоянный контроль баланса пользы и риска лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Отсутствуют особые требования по хранению препарата.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Адамед Фарма», Польша/Adamed Pharma S.A., Poland.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша / ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95 - 200, Poland.

Источник инструкции

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