

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГП «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «16» августа 2021 г.
№ 0401775

Торговое название

Дивагестия®

Международное непатентованное название

Диеногест

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, 2 мг

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прогнадиена. Диеногест

Код ATХ G03D0B08

Показания к применению

- лечение эндометриоза

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Применение препарата Дивагестия® противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний, часть которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний разовьется на фоне применения препарата Дивагестия®, лечение данным препаратом следует немедленно прекратить.

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ

- венозные тромбоэмболические нарушения

- заболевания сердца и артерий, в настоящее время или в анамнезе (в том числе инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца)

- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями

- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, до тех пор, пока показатели печеночной функции не придут в норму

- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе

- выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, зависящие от половых стероидов

- кровотечения из влагалища неясного генеза

- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

Необходимые меры предосторожности при применении

Перед началом приема Дивагестия® необходимо исключить беременность. При беременности, возникшей у женщин, использующих контрацептивные препараты только с гестагенным компонентом (например, минипилы) больше вероятности ее эктопической локализации, по сравнению с беременностью, возникшей на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов. Поэтому вопрос о применении Дивагестия® у женщин с временною беременностью в анамнезе или с нарушением функции маточных труб должен решаться только после тщательной оценки соотношения преимуществ и рисков. Поскольку Дивагестия® представляет собой препарат только с гестагенным компонентом, можно предположить, что особые предосторожности и меры предосторожности для использования других препаратов с гестагенным компонентом, также применимы и для использования Дивагестия®.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема Дивагестия® следует провести физикальное и гинекологическое обследование, с учетом противопоказаний и особых указаний. Обследование следует повторять периодически во время приема Дивагестия®. Частота и характер таких обследований определяются в индивидуальном порядке для каждой женщины, но в целом следует включать исследование артериального давления, состояния молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, в том числе цитологическое исследование цервикальной спизи.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Отдельные индукторы или ингибиторы ферментов (изофермента CYP3A)

Прогестины, в том числе диеногест, метаболизируются преимущественно с участием системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), локализованной как в эпителии кишечника, так и в печени. Следовательно, индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм гестагенных препаратов. Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта Дивагестия®, а также вызывать побочные эффекты, например, изменение характера маточных кровотечений. Снижение клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию диеногеста, что может приводить к развитию побочных эффектов.

- Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции ферментов), например:

фенотион, барбитураты, примиодон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, оксарасептин, топирамат, фелbamат, гризофульвии и средства, содержащие зверобой.

Индукции ферментов, как правило, отмечается через несколько дней после начала терапии, максимальная индукция отмечается в течение нескольких недель и затем может сохраняться около 4 недель после прекращения терапии. Эффект индуктора CYP3A4 рифампицина изучался у здоровых женщин в постменопаузе. При одновременном применении рифампицина с таблетками, содержащими эстроген, валерат/диеногест, отмечалась существенное снижение равновесной концентрации и системной экспозиции диеногеста и эстрогена. Системная экспозиция диеногеста и эстрогена при равновесной концентрации, определяемая по величине AUC (0-24 ч), была снижена на 83% и 44% соответственно.

- Вещества с вариабельным влиянием на клиренс половых гормонов, например: При совместном применении с половым гормонами многие препараты для лечения ВЧЧ и гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут увеличить или снизить концентрации прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут быть клинически значимыми.

- Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Диеногест является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A4. Клиническая значимость возможного взаимодействия с ингибиторами ферментов (CYP) 3A4 может увеличивать концентрацию диеногеста в плазме крови.

При совместном применении сильного ингибитора кетоконазола увеличение AUC диеногеста (0-24 ч) в равновесном состоянии составила 2.9. При одновременном приеме умеренного ингибитора эритромицина AUC диеногеста (0-24 ч) в равновесном состоянии увеличилась на 1.6.

Влияние диеногеста на другие лекарственные препараты

Исходя из данных исследований ингибирования *in vitro*, маловероятно развитие клинически значимого взаимодействия диеногеста с метаболизмом других лекарственных веществ с участием ферментов системы цитохрома P450.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Стандартизованный прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал влияния на биодоступность Дивагестия®.

Лабораторные тесты

Прием прогестинов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, плазменные концентрации белков, например, глобулинов, связывающих кортикоиды и фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена и параметры свертывания. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Специальные предупреждения

При наличии или исчезновении любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска, перед началом или продолжением приема Дивагестия® следует прорешести индивидуальную оценку соотношения риска/преимущества.

Нарушения кровообращения

Результаты эпидемиологических исследований в незначительной степени указывают на наличие взаимосвязи между использованием препаратов только с гестагенным компонентом и повышенным риском развития инфаркта миокарда или тромбозом вен сосудов головного мозга.

Риск развития сердечно-сосудистых нарушений и нарушений мозгового кровообращения связан, скорее, с увеличением возраста женщины, наличием артериальной гипертензии и курением. На фоне приема препаратов только с гестагенным компонентом может немного повышаться риск развития инсульта у женщин, страдающих артериальной гипертензией. Некоторые исследования свидетельствуют о незначительном, но статистически значимом повышении риска развития венозной тромбозом (тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии) на фоне применения препаратов только с гестагенным компонентом.

К общепризнанным факторам риска развития венозной тромбозом относятся соответствующий семейный анамнез (наличие тромбозом, когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте), возраст, ожирение, длительная иммобилизация, крупное хирургическое вмешательство или обширная травма. В случае длительной иммобилизации желательно прекратить прием Дивагестия® (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четырех недель до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбозом в послеродовом периоде. При возникновении или подозрении на какие-либо симптомы артериального или венозного тромбоза следует немедленно прекратить прием препарата.

Охрупки

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (RR=1,24) развития рака молочной железы у женщин, использовавших на момент исследования первородные контрацептивы, преимущественно эстроген-гестагенные препараты. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения использования комбинированных первородных контрацептивов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин младше 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные первородные контрацептивы в настоящую время или принимавших их недавно, является незначительным по отношению к общему риску развития этого заболевания. Риск развития рака молочной железы у женщин, использующих гормональные контрацептивы только с гестагенным компонентом, возможно, сходен по величине с соответствующим риском в связи с применением комбинированных первородных контрацептивов. Однако факты, относящиеся к препаратам только с гестагенным компонентом, основаны на гораздо меньших по численности популяциях женщин, использующих их, и поэтому менее убедительны, чем данные по комбинированным первородным контрацептивам. На основе этих исследований причинно-следственная связь не доказана.

Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные первородные контрацептивы, биологических эффектов комбинированных первородных контрацептивов или сочетанием обоих факторов. У женщин, когда-либо использовавших комбинированные первородные контрацептивы, как правило, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда не применявшими их.

В отдельных случаях, опухоли печени могут приводить к жизнеугрожающим интраабdomинальным кровотечениям. В случае появления сильных болей в верхней области живота, увеличения печени или признаков интраабdomинального кровотечения у женщины, принимающей Дивагестия®, при проведении дифференциального диагноза следует читать опись опухоли печени.

Изменение характера кровотечений

На фоне применения Дивагестия® могут усиливаться маточные кровотечения, например, у женщин с аденоизом или лейомиомой матки. Обильные и продолжительные по времени кровотечения могут приводить к анемии (в некоторых случаях тяжелой). В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене Дивагестия®.

Остеопороз

Изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

При применении препарата диеногест у подростков (12-18 лет) в течение 12 месяцев было отмечено снижение МПКТ яичникового отдела (L2-L4). Через 6 месяцев в подгруппе со сниженными показателями МПКТ продемонстрирована тенденция к выздоровлению.

Снижение МПКТ вызывает особые опасения в подростковом возрасте и старшем подростковом возрасте, поскольку это особенно важный период для роста костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПКТ на максимальную костную массу у данной популяции и повышает ли риск переломов в дальнейшем. Поэтому

му необходимо рассмотреть пользу препарата Дивагестия® по отношению к возможному риску для каждой пациентки, принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза, особенно у пациентов с повышенным риском остеопороза, так как во время лечения препаратом Дивагестия® происходит умеренное снижение уровня эндогенных эстрогенов. Женщинам любого возраста важно принимать кальций и витамины D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок.

Другие состояния

Пациентки с депрессией в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить. В целом, Дивагестия®, не влияет на уровень артериального давления у нормотензивных женщин. Однако если на фоне приема препарата возникает стойкая клинически выраженная артериальная гипертензия, рекомендуется отменить прием препарата и провести гипотензивное лечение. При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического суда, впервые возникших на фоне беременности или предшествующего приема половых стероидов, при приеме Дивагестия® необходимо отменить. Дивагестия® может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Во время приема Дивагестия® следует тщательно наблюдать за женщинами, страдающими сахарным диабетом, в особенности при наличии гестационного сахарного диабета (в период беременности) в анамнезе. В некоторых случаях может быть развитие хлозамы, особенно у женщин с хлозамой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к развитию хлозамы, в период приема Дивагестия® следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения. Во время приема Дивагестия® могут возникнуть перистирирующие фолликулы яичников (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов носит асимптоматический характер, хотя некоторые могут сопровождаться болями в области груди.

Лактоза

В одной таблетке Дивагестия® содержится 62,81 мг лактозы моногидрат. У пациентов с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, содержащейся в Дивагестии®, следует учитывать количество галактозы, содержащейся в Дивагестии®.

Применение в педиатрии

Препарат Дивагестия® не показан для девочек до наступления менархе.

Во время беременности или лактации

Данные по применению диеногеста в период беременности ограничены.

Доклинические исследования и данные по воздействию диеногеста у женщин в период беременности не выявили специфических рисков на беременность, развитие эмбриона/плода, рождение и развитие ребенка.

Период лактации

Не рекомендуется лечение Дивагестия® в период лактации.

Неизвестно, попадает ли диеногест в грудное молоко. Физико-химические свойства и данные доклинических исследований свидетельствуют об экскреции диеногеста с грудным молоком. Решение о целесообразности прекращения грудного кормления, либо отмены приема Дивагестия®, должно приниматься с учетом пользы грудного кормления для младенца и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Согласно имеющимся данным, во время приема диеногеста у большинства пациентов происходит подавление овуляции. Дивагестия® не является контрацептивным средством. При необходимости контрацепции следует использовать негормональный метод. Согласно имеющимся данным, менструальный цикл восстанавливается в течение 2 месяцев после прекращения приема Дивагестия®.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет на способность управлять автотранспортом и механизмами.

Рекомендации по применению

Прием таблеток можно начинать в любой день менструального цикла. Принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от вагинальных кровотечений. После завершения одной упаковки начинают прием следующей упаковки без перерыва в приеме таблеток. Опыт применения Дивагестия® в лечении эндометриоза продолжительностью более 15 месяцев отсутствует.

Следует прекратить прием любых гормональных контрацептивов перед началом приема препарата Дивагестия®. При необходимости контрацепции следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод).

Дополнительная информация о особом популяции больных

Препарат Дивагестия® не показан для девочек до наступления менархе.

Ложные болевые

Не имеется соответствующего показания к применению Дивагестия® у пациенток пожилого возраста.

Лицентии с печеночной недостаточностью

Препарат Дивагестия® противопоказан при наличии тяжелых заболеваний печени в прошлом и в настоящем время.

Лицентии с почечной недостаточностью

Не имеется данных, указывающих на необходимость коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Эффективность Дивагестия® может снижаться при пропуске таблеток, при разрыве или диафрагме (если это происходит в пределах 3-4 часов после приема таблетки). В случае пропуска одной или нескольких таблеток женщине следует принять только одну таблетку, как только она об этом вспомнит, а затем на следующий день продолжить прием таблеток в обычное время. Неисборяненный прием одной таблетки следует заменить дополнительным приемом одной таблетки.

Дополнительная информация о особом популяции больных

Обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание неожиданных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Побочные эффекты, часто возникают в первые месяцы приема Дивагестия® и их частота уменьшается в процессе лечения препарата.

Могут отмечаться изменения в характере кровотечений, как например, мажущие выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея.

Часто

- увеличение массы тела
- ухудшение настроения, нарушение сна, нервозность, потеря либido, изменения настроения

- головная боль, мигрень
- тошнота, боль в животе, метеоризм, ощущение расширения живота, рвота
- аллергия, апептическая

- снижение массы тела, повышение аппетита
- тревожность, депрессия, перепады настроения

- дисбаланс вегетативной нервной системы, нарушения внимания
- сухость глаз
- звон в ушах

- неспецифические нарушения кровообращения, сердцебиение, артериальная гипертензия
- одышка

- диарея, запор, дискомфорт в животе, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, гингивит

- сухость кожи, гипергидроз, зуд, гирсутизм, онихоклазия, перхоть, дерматит, аномальный рост волос, реакции фоточувствительности, нарушения пигментации

- боль в костях, мышечные судороги, боль в конечностях, тяжесть в конечностях
- инфекции мочевыводящих путей

- кандидоз влагалища, сухость вульвы и влагалища, выделения из половых органов, болезнь вульвовагинита, атрофический вульвовагинит, образование в молочной железе, фиброзно-кистозная мастопатия, уплотнение молочной железы
- отек

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения