

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ВІЗАН (VISANNE<sup>®</sup>)

### Склад:

діюча речовина: dienogest

1 таблетка містить дієногесту 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон К 25, тальк, кросповідон, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі таблетки діаметром 7 мм зі скошеними краями, білого або майже білого кольору, з витисненою літерою «В» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів. Прогестогени.

Код АТХ G03D.

### 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 препарату Візан порівняно з плацебо була продемонстрована у ході тримісячного дослідження з участю 198 пацієток з ендометріозом. Біль у ділянці таза, пов'язаний з ендометріозом, вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали (0-100 мм). Через

3 місяці терапії препаратом Візан була визначена статистично значуща різниця порівняно з плацебо ( $\bar{x}$  = 12,3 мм; 95 % ДІ: 6,4 – 18,1;  $p < 0,0001$ ) та клінічно значуще зменшення болю порівняно з початковим рівнем (середнє зменшення = 27,4 мм  $\pm$  22,9).

Через 3 місяці лікування зменшення болю у ділянці малого таза, що був пов'язаний з ендометріозом, на 50 % або більше було досягнуто у 37,3 % пацієток, які отримували Візан (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 % пацієток, які отримували Візан (плацебо: 7,3 %).

Відкрите продовження цього плацебо-контрольованого дослідження показало безперервне зменшення пов'язаного з ендометріозом болю в ділянці таза при лікуванні тривалістю до 15 місяців.

Результати плацебо-контрольованих досліджень підтверджувалися результатами, отриманими у ході шестимісячного активно-контрольного дослідження порівняно з агоністом гонадотропін-рилізінг гормону з участю 252 пацієток з ендометріозом.

Три дослідження з участю 252 пацієток, які отримували дієногест по 2 мг на добу, продемонстрували істотне зниження ендометріюїдних уражень через 6 місяців лікування.

У ході невеликого дослідження (n=8 на групу дозування) застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявило відсутність овуляції через 1 місяць терапії. Візан не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях.

#### Дані щодо безпеки

Рівень ендogenous естрогену тільки помірно пригнічується під час лікування препаратом Візан.

У даний час результати довгострокових досліджень мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієток, які застосовують препарат Візан, поки що недоступні. МЩК оцінювали у 21 пацієнтки до та після 6 місяців лікування препаратом Візан. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було. У 29 пацієток, які отримували лейпрореліну ацетат, середнє зниження 4,04 %  $\pm$  4,84 було відзначено за той же період ( $\square$  між групами = 4,29 %, 95 % ДІ: 1,93-6,66, p <0,0003).

Не спостерігалось значного впливу на стандартні лабораторні показники, у тому числі на результати аналізу крові, біохімічний аналіз крові, печінкові ферменти, рівень ліпідів ВbA1C, під час лікування препаратом Візан упродовж 15 місяців (N = 168).

#### Дані доклінічних досліджень з безпеки

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людини на підставі стандартних досліджень токсичності при багаторазовому прийомі, генотоксичності, канцерогенної дії та токсичного впливу на репродуктивну функцію. Проте слід брати до уваги, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин.

#### 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 із 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%  $\square$  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* CYP3A4 – 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 з сироватки крові становить 64 мл/хв.

##### Виведення

Рівень дієногесту в 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 з 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 приймі концентрація речовини у сироватці крові зростає в 1,24 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування.

Фармакокінетика дієногесту після повторного застосування препарату Візан може бути передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози.

##### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

У пацієнтів з порушенням функції нирок фармакокінетику препарату Візан не вивчали.

У пацієнтів із порушенням функції печінки фармакокінетику препарату Візан не вивчали.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Лікування ендометріозу.

### ***Протипоказання.***

Препарат Візан 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 Візан, прийом препарату слід негайно припинити.

- Венозна тромбоемболія в активній формі.
- Артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, церебро-васкулярна 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.***

#### *Вплив інших препаратів на Візан*

#### *Індивідуальні індуктори або інгібітори ферментів (CYP3A4)*

Прогестогени, включаючи дієногест, метаболізуються головним чином системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), що розташована в 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 Візан і призвести до небажаних ефектів, наприклад, змін характеру менструальної кровотечі. Зменшення кліренсу статевих гормонів через пригнічення ферменту може зменшити терапевтичний ефект препарату Візан і призвести до розвитку побічних реакцій.

#### *Речовини з властивостями індукції ферментів*

Може виникати взаємодія з лікарськими засобами (наприклад, фенітоїном, барбітуратами, примідоном, карбамазепіном, рифампіцином, а також, можливо, окскарбазепіном, топіраматом, фельбаматом, гризеофульвіном, невірапіном та засобами, які містять звіробій), що індукують мікросомальні ферменти (наприклад, ферменти цитохрому P450). Це може спричинити підвищення кліренсу статевих гормонів. Максимальна індукція ферментів зазвичай не спостерігається упродовж 2-3 тижнів, але може тривати щонайменше 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 властивостями інгібітору ферментів*

Відомі інгібітори CYP 3A4, такі як азольні протигрибкові препарати (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, флуконазол), циметидин, верапаміл, макроліди (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин та рокситроміцин), дилтіазем, інгібітори протеази (наприклад, ритонавір, саквінавір, індинавір, нелфінавір), антидепресанти (наприклад, нефазодон, флувоксамін, флуоксетин) та грейпфрутовий сік, можуть збільшити рівень прогестогену у плазмі крові та призвести до розвитку побічних реакцій.

У ході дослідження впливу інгібітора CYP 3A4 (кетоконазол, еритроміцин) на комбінацію естрадіолу валерат/дієногест, рівень дієногесту у плазмі крові у рівноважному стані був підвищений. Наслідком одночасного застосування сильного інгібітора кетоконазолу стало підвищення на 186 % AUC (0-24 години) у рівноважному стані для дієногесту. При одночасному застосуванні помірного інгібітору еритроміцину, AUC (0-24 години) дієногесту в рівноважному стані підвищився на 62 %.

Клінічне значення вказаних взаємодій невідоме.

#### *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, є мало ймовірною. Примітка: для виявлення можливих взаємодій слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються супутньо.

#### Взаємодія з харчовими продуктами

Прийом їжі з високим вмістом жирів не впливав на біодоступність препарату Візан.

#### Лабораторні тести

Прийом прогестогенів може вплинути на результати деяких лабораторних аналізів, зокрема на біохімічні параметри печінки, щитовидної залози, функції нирок та надниркових залоз, рівні білків (носіїв) у плазмі крові (наприклад ГЗК та фракції ліпідів/ліпопротеїдів), параметри метаболізму вуглеводів та показники коагуляції та фібринолізу. Зміни зазвичай залишаються у межах лабораторної норми.

#### **Особливості застосування.**

Оскільки Візан – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо використання прогестин-вмісних препаратів також стосуються препарату Візан, хоча не всі попередження та застережні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цього препарату.

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

#### Тяжкі маткові кровотечі

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

#### Зміна характеру кровотечі

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

#### Циркуляторні порушення

На підставі результатів епідеміологічних досліджень виявлено невелику кількість даних щодо існування зв'язку між застосуванням препаратів, що містять тільки прогестоген, і підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда або церебральної тромбоемболії. Ризик кардіоваскулярних і церебральних явищ швидше пов'язаний з віком, артеріальною гіпертензією і палінням. У жінок з гіпертензією ризик розвитку інсульту може дещо збільшуватися при застосуванні препаратів, що містять тільки прогестоген.

Деякі дослідження свідчать про існування певного, проте не статистично значущого збільшення ризику розвитку венозної тромбоемболії (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), пов'язаного з використанням 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, тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання або травми. У випадку тривалої іммобілізації рекомендується припинити застосування препарату Візан (при планових операціях щонайменше за 4 тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше ніж через 2 тижні після повної реабілітації.

Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

У разі виникнення симптомів венозних та артеріальних тромботичних захворювань або підозри на них лікування слід припинити.

#### Пухлини

Мета-аналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $BP = 1,24$ ) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують оральні контрацептиви (ОК), головним чином ті, що містять естроген-прогестоген. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення прийому комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які використовують або нещодавно використовували 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, і 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 використовують ОК, так і біологічною дією цих препаратів, або поєднанням обох факторів. Відзначено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали ОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав оральні контрацептиви.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні речовини, подібні до тієї, що містить препарат Візан, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У випадку виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або появи ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки у жінок, які приймають препарат Візан.

### Остеопороз

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

### Інші стани

За станом пацієток з 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 гіпертензія виникає під час застосування препарату, рекомендується відмінити препарат Візан та лікувати 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 препарату Візан.

Іноді може розвиватися хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання під час прийому препарату Візан.

Імовірність позаматкової вагітності у жінок, які використовують для контрацепції препарати, що містять тільки прогестоген, є вищою, ніж у жінок, які застосовують КОК. Тому для жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі або порушенням функції маткових труб питання про використання препарату Візан слід вирішувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

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

Не використовується у гериатричній практиці.

### Зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ)

Застосування препарату Візан у підлітків (12-18 років) протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося із зниженням середнього значення МЩКТ у поперековому відділі хребта на 1,2 %. Після припинення лікування МЩКТ підвищувалася знову у цих пацієнтів.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини має особливо важливе значення у підлітковому віці та у ранньому періоді статевого дозрівання, критичному періоді росту кісток. Не відомо чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩКТ у цій популяції (див. розділ «Діти» та «Фармакодинамічні властивості»).

Перед початком лікування лікарю слід зважити переваги застосування препарату Візан 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 «Фармакодинамічні властивості»).

#### Лактоза

Кожна таблетка препарату Візан містить 62,8 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 Візан.

*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 ризики репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

#### *Годування груддю*

Лікування препаратом Візан у період годування груддю не рекомендується. Невідомо, чи проникає дієногест у грудне молоко жінки. Дані, отримані у ході досліджень на тваринах, вказують на проникнення дієногесту у грудне молоко. Слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Візан, беручи до уваги користь годування груддю для дитини і необхідність терапії для жінки.

#### *Фертильність*

На підставі наявних даних можна стверджувати, що під час лікування препаратом Візан у більшості пацієнок інгібується овуляція. Однак препарат Візан не є протизаплідним засобом.

Якщо потрібна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

На підставі наявних даних можна стверджувати, що менструальний цикл повертається до норми протягом 2 місяців після припинення лікування препаратом Візан.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Не спостерігали впливу на здатність керувати автотранспортом та управляти механізмами у пацієнок, які приймали препарати, що містять дієногест.

#### *Діти.*

Препарат Візан не показаний для застосування дітям до настання менархе.

Ефективність препарату Візан була продемонстрована при лікуванні ендометріозу асоційованого з тазовим болем у підлітків (12-18 років) із загальним сприятливим профілем безпеки та переносимості лікарського засобу.

Застосування препарату Візан у підлітків протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося із зниженням середнього значення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта на 1,2 %. Після припинення лікування МЩКТ підвищувалася знову у цих пацієнтів.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини має особливо важливе значення у підлітковому віці та у ранньому періоді статевого дозрівання, критичному періоді росту кісток. Не відомо чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩКТ у цій популяції.

Тому лікарю слід зважити переваги застосування препарату Візан та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакодинамічні властивості»).

#### ***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 прийому їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу.

Відсутній досвід лікування препаратом Візан 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 Візан. 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 Візан може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток таблетку слід прийняти, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичайний 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 Візан 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.
--

#### **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 Візан) упродовж більше 24 тижнів переносилися дуже добре.

#### **Побічні реакції.**

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

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

Крім того, лікування препаратом Візан впливає на характер менструальних кровотеч у більшості жінок. Характер менструальних кровотеч оцінювали систематично з використанням щоденників пацієнок та аналізували із застосуванням методу ВОЗ протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів терапії препаратом Візан спостерігали наступні характеристики кровотеч (n=290; 100 %): 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 (n=149; 100 %): 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 відноситься до жодної з попередніх категорій (22,8 %). Зміни характеру менструальних кровотеч лише іноді повідомляли як побічні реакції у пацієнок (див. таблицю побічних реакцій).

У таблиці 1 зазначені побічні реакції за відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомлялося під час лікування препаратом Візан, 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 з участю 332 пацієнтів (100,0 %).

Таблиця 1

Побічні реакції фази III клінічних досліджень, N= 332

Системно-органні класи	Часто	Нечасто
З боку системи крові та лімфатичної системи		анемія
Метаболізм та порушення обміну речовин	підвищення маси тіла	зниження маси тіла, підвищений апетит
Психічні розлади	пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою	занепокоєння, депресія, лабільність настрою
З боку нервової системи	головний біль, мігрень	порушення вегетативної регуляції, порушення уваги
З боку органів зору		сухість очей
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		дзвін у вухах
З боку серця		неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття
З боку судин		артеріальна гіпотензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		диспное
З боку шлунково-кишкового тракту	нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання	діарея, запор, дискомфорт у черевній порожнині, запалення шлунково-кишкового тракту, гінгівіт
З боку шкіри та підшкірної клітковини	акне, алопеція	сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірсутизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, порушення росту волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	біль у спині	біль у кістках, м'язові судоми, біль у кінцівках, відчуття тяжкості у кінцівках
З боку нирок та сечовидільної системи		інфекція сечовивідних шляхів
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові / вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання	вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого таза, атрофічний вульвовагініт, збільшення молочних залоз, кістозно-фіброзні захворювання молочних залоз, нагрубання молочних залоз
Загальні розлади та місцеві реакції	астенія, дратівливість	набряк

Також спостерігалися наступні 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 (див. нижче), зміни толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність

У ході неконтрольованого клінічного дослідження за участі 111 пацієнток підліткового віку (від 12 до <18 років), які отримували терапію препаратом Візан, 103 мали вимірювання МЩКТ. Близько у 72 % учасників дослідження спостерігалось зниження МЩКТ поперекового відділу хребта (L2-L4) після 12 місяців застосування (див. розділ «Особливості застосування»)

***Термін придатності.***

5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °C!

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блистері; по 2 блистери в картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Bayer WeimarGmbH & Co. KG, Germany

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

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина/

Dobereinerstasse20, 99427 Weimar, Germany