

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ****ДАЙНЕЛА,  
таблетки по 2 мг  
(Дієногест)****VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Дайнела – похідне нортестостерону без андрогенної та з певною антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату.

Лікарський засіб Дайнела використовується для лікування ендометріозу.

Ендометріоз – це гінекологічне захворювання, при якому клітини внутрішнього шару стінки матки (ендометрія) розростаються за межі цього шару. Тканина ендометрію знаходиться у різних місцях за межами порожнини матки, що спричиняє розвиток хронічного запалення.

Ендометріоз є широко поширеним захворюванням і виявляється у 5% -10% жіночого населення і його значення залежить від клінічних симптомів.

Ендометріоз виникає у жінок дітородного віку: у 10% жінок без порушення репродуктивної функції та до 50% пацієнок, які мають проблеми фертильності [1].

Незважаючи на те, що у одних жінок з ендометріозом відмічаються болі та/або безпліддя, в інших захворювання може проходити взагалі безсимптомно. Точні дані щодо поширеності захворювання невідомі, проте за оцінками ця патологія зустрічається у 2 - 10% жінок із загальної популяції та майже у 50% жінок, хворих на безпліддя.

Результати генетичних досліджень вказують на те, що ймовірність розвитку ендометріозу в 3 - 10 разів вище серед родичок першого ступеня споріднення жінок з цим захворюванням в порівнянні з жінками контрольної групи. У жінок з вродженими аномаліями репродуктивного тракту, коли порушується відтік менструальної крові також підвищується ризик ендометріозу. Підвищення числа пологів і подовжені цикли або нерегулярні менструації зменшують імовірність розвитку захворювання, тоді як відсутність пологів, зниження фертильності і подовження інтервалів між вагітностями пов'язані зі збільшенням ризику ендометріозу [2].

Найвища частота ендометріозу відзначається серед жінок, які зазнають лапароскопічних втручань для оцінки причини безпліддя або тазового болю: ендометріоз діагностується від 20% до 50% випадків. Значне розширення діапазону проявів, ідентифікованих як ендометріюїдні ураження, в порівнянні з раніше существовавшими характеристиками, пов'язано зі збільшенням частоти діагностування цього захворювання [3].

Основні симптоми ендометріозу - дисменорея, хронічні тазові болі, глибока диспареунія, циклічні кишкові розлади, втомлюваність/виснаженість та безпліддя, кровотечі [4].

1. *Настанова 00545. Ендометриоз - <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3376>*
2. *Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. Infertil Reprod Med Clin North Am 1992;3:545-9.*
3. *Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. J Reprod Med 1991;36:513-5.*
4. *Настанова КН 2016-319 «Тактика ведення пацієнок з ендометріозом»*

**VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Дієногест — прогестин із високоселективною прогестероною активністю, який, як відомо, ефективний у лікуванні ендометріозу.

В дослідженні взяло участь 3356 пацієнтів з ендометріозом з 73 центрів у Кореї. Усі пацієнти отримували лікування дієногестом 2 мг на день і спостерігали протягом щонайменше 6 місяців після першого візиту. Кількість пацієнтів (%) зі сприятливою картиною кровотечі зростала зі збільшенням тривалості лікування. Аменорея спостерігалась у 29,63%, 41,25%,

46,26% та 53,20% пацієток через 3 місяці, 6 місяців, 12 місяців та понад 12 місяців періоду спостереження відповідно. Середня зміна візуальної аналогової шкали порівняно з початковим рівнем під час останнього контрольного візиту становила  $-28,19 \pm 28,39$  мм (значення  $P < 0,0001$ ). Це дослідження підтверджує в рутинній клінічній практиці, що дієногест безпечний і ефективний для лікування ендометріозу [5].

Клінічні дослідження показали, що етинілестрадіол/дієногест є надійним інгібітором овуляції з високою контрацептивною ефективністю, яку можна порівняти з іншими комбінованими оральними контрацептивами. Він також забезпечує ефективний контроль циклу, зменшує інтенсивність і тривалість менструальної кровотечі та покращує дисменорею. Комбінація етинілестрадіолу та дієногесту знижує рівень андрогенів у сироватці крові та підвищує рівень тиреоїдних гормонів; однак, хоча рівень гормонів щитовидної залози підвищується, не спостерігається підвищення активності через збільшення білка-транспортера [6].

У рандомізованих клінічних дослідженнях дієногест був значно ефективнішим, ніж плацебо, щодо зменшення тазового болю у пацієток із підтвердженим ендометріозом. У дослідженнях, у яких порівнювали дієногест протягом 16 або 24 тижнів з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH), які зазвичай використовуються для лікування ендометріозу, дієногест не поступався депо-лейпрореліну щодо зменшення тазового болю та не відрізнявся істотно від інтраназального бусереліну та депо-триптореліну щодо покращення симптомів/ознак. Поліпшення також було відмічено в деяких показниках якості життя, пов'язаних зі здоров'ям. Ефективність дієногесту зберігалася при тривалому лікуванні понад 1 рік. Дієногест, як правило, добре переносився і не вважався пов'язаним із клінічно значущими андрогенними ефектами. Виявилось, що він має менший гіпоестрогенний ефект, ніж агоністи GnRH [7].

Було проведено обсерваційне післяреєстраційне дослідження з активним спостереженням з метою визначення частоти первинного виникнення або загострення клінічно значущої депресії та появи анемії. Загальне скориговане співвідношення ризиків виникнення нових випадків анемії у пацієток, які приймали дієногест, порівняно з пацієтками, які приймали інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу, становило 1,1 (ДІ 95 %: 0,4-2,6). Скориговане співвідношення ризиків виникнення депресії у пацієток, які приймали дієногест, порівняно з пацієтками, які приймали інші лікарські засоби, схвалені для лікування ендометріозу, становило 1,8 (ДІ 95 %: 0,3-9,4).

5. [BaikSeol Cho, Ju-Won Roh, Jonghoon Park, Kyungah Jeong, Tae-Hee Kim, Yun Sook Kim, Yong-Soon Kwon, Chi-Heum Cho, Sung Ho Park, Sung Hoon Kim](#) Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study, 2020 Mar;27(3):905-915
6. Pérez-Campos EF. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. 2010; 70: 681–9
7. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. 2010; 70: 2073–88

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом ЛЗ Дайнела, таблетки 2 мг:

1. Використання в педіатрії;
2. Тривале використання.

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній (не достатній), так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

**ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні маткові кровотечі	Маткова кровотеча у жінок з аденоміозом матки або лейоміомою матки, може збільшуватися при застосуванні дієногесту. Якщо кровотеча виражена і не припиняється протягом тривалого часу, вона може призвести до анемії (у деяких випадках тяжкої).	Припинити прийом препарату.
Зниження мінеральної щільності кісткової тканини	На сьогодні результати довгострокових досліджень мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієнок, які застосовують дієногест, недоступні. МЩК оцінювали у 21 дорослої пацієнтки до та після 6 місяців лікування дієногестом. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було. Застосування дієногесту підліткам (12–18 років) протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення МЩКТ у поперековому відділі хребта (L2–L4) на 1,2 %. Невідомо, чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩКТ у цій популяції.	Після припинення лікування МЩКТ підвищувалася знову у цих пацієнтів. Лікарю слід зважити переваги застосування дієногесту та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка.

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Депресія	За станом пацієнок з депресією в анамнезі слід ретельно спостерігати і припинити застосування препарату при розвитку виражених проявів депресії.
Втрата мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків	Порушення мінеральної щільності кісткової тканини має особливе значення у підлітковому віці та у ранній період статевого дозрівання, критичний період росту кісток. Перед початком лікування лікарю слід зважити переваги застосування дієногесту та можливі ризики застосування для кожного окремого підлітка, враховуючи також наявність суттєвих факторів ризику остеопорозу.

	Адекватне застосування кальцію та вітаміну D при дієтичному харчуванні або при застосуванні харчових добавок є важливим для здорового стану кісткової тканини у жінок усіх вікових категорій.
Позаматкова вагітність	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 дієногесту слід вирішувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.
Артеріальна тромбоемболія	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.
Венозна тромбоемболія	Загальновизнані 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. Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовий період.
Рак молочної залози	Мета-аналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують оральні контрацептиви (ОК), головним чином ті, що містять естроген-прогестоген. Існує однаковий ризик виявлення раку молочної залози у жінок, які приймали препарати, що містять тільки прогестоген, або КОК. 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.
Доброякісні та злоякісні пухлини печінки	У поодиноких випадках у жінок, які застосовували гормональні речовини, подібні до тієї, що міститься у лікарському засобі Дайнела, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, які в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі.
Рецидив холестатичної жовтяниці	Серйозні побічні реакції спостерігалися під час застосування стероїдних статевих гормонів прогестогенів, а саме холестатична жовтяниця.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Що відомо
Використання в педіатрії	Препарат Дайнела не показаний для застосування дітям до настання менархе.

	Застосування дієногесту у підлітків протягом періоду лікування 12 місяців асоціювалося зі зниженням середнього значення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта на 1,2 %.
Тривале використання	При безперервному застосуванні дієногест призводить до створення гіпоестрогенного, гіпергестагенного ендокринного середовища, що спричиняє початкову децидуалізацію тканини ендометрія з подальшою атрофією ендометріюїдних вогнищ.

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для даного лікарського засобу є інструкція для їх медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)****ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Не застосовано.

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовано.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	-	-	Перший ПУР, змін не було.
0.2	04.04.2024	-	Оновлено V, IV частини ПУР та додаток 2 у відповідності до оновленої інформації з безпеки.