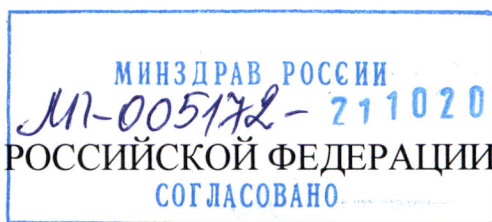


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Алвовизан®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг

лекарственная форма, дозировка

Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » 211020 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика Диеногест — является производным нортестостерона, характеризуется антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке женщины, обладая лишь 10% относительного сродства к рецепторам прогестерона. Несмотря на низкое сродство к рецепторам прогестерона, диеногест обладает мощным прогестагенным эффектом <i>in vivo</i>. Диеногест не обладает значимой андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью <i>in vivo</i>. Диеногест воздействует на эндометриоз, за счет подавления трофических эффектов эстрадиола в отношении эутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках	Фармакологические свойства Фармакодинамика Диеногест является производным нортестостерона, характеризуясь антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть от активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке женщины, обладая лишь 10% относительного сродства к рецепторам прогестерона. Несмотря на низкое сродство к рецепторам прогестерона, диеногест характеризуется мощным прогестагенным эффектом <i>in vivo</i>. Диеногест не обладает существенной андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью <i>in vivo</i>. Диеногест воздействует на эндометриоз, путем подавления трофических эффектов эстрогенов в отношении аутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках и уменьшения их

Старая редакция	Новая редакция
и уменьшения их концентрации в плазме. При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. Другие фармакологические свойства диеногеста, такие как иммуномодулирующее и антиангиогенное, вероятно способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток. Преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано у 198 пациенток в клиническом исследовании продолжительностью 3 месяца. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0-100 мм). После 3 месяцев лечения диеногестом было показано статистически значимое различие с плацебо ($\Delta = 12,3$ мм; 95% ДИ: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$), а также клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходными показателями (среднее уменьшение = $27,4 \text{ мм} \pm 22,9$). Через 3 месяца лечения у 37,3% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 50% или более без соответствующего увеличения дозы дополнительного обезболивающего средства, которое они принимали (в группе плацебо: у 19,8%); у 18,6% пациенток отмечено уменьшение интенсивности	концентрации в плазме. При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. Другие фармакологические свойства диеногеста, такие как иммуномодулирующее и антиангиогенное, вероятно, способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток. Преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано у 102 пациенток в клиническом исследовании продолжительностью 3 месяца. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0-100 мм). Через 3 месяца лечения диеногестом была показана статистически достоверная разница в сравнении с плацебо ($\Delta = 12,3$ мм; 95% ДИ: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$), а также клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходными показателями (среднее уменьшение = $27,4 \text{ мм} \pm 22,9$). Через 3 месяца лечения у 37,3% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 50% и более без повышения дозы дополнительного обезболивающего средства, которое они принимали (плацебо: у 19,8%); у 18,6% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 75% и более без повышения дозы дополнительного обезболивающего

Старая редакция	Новая редакция
тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 75% или более без повышения дозы дополнительного обезболивающего средства, которое они принимали (плацебо: 7,3%). В продленной открытой фазе данного плацебо-контролируемого исследования наблюдалось устойчивое уменьшение тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, при продолжительности лечения до 15 месяцев. Результаты плацебо-контролируемой части исследования подтверждались результатами, полученными в исследовании с группой активного контроля (прием агониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)) продолжительностью 6 месяцев у 252 пациенток с эндометриозом. В трех исследованиях, в которых в общей сложности приняло участие 252 пациентки, получавших суточную дозу диеногеста 2 мг, было продемонстрировано существенное уменьшение эндометриоидных очагов через 6 месяцев лечения. В небольшом исследовании (n=8 в каждой дозовой группе) показано, что диеногест в суточной дозе 1 мг через 1 месяц вызывал развитие ановуляторного статуса. Изучение контрацептивной эффективности диеногеста в более крупных исследованиях не проводилось. В период терапии диеногестом отмечается умеренное снижение концентрации эндогенных эстрогенов. В настоящее время	средства, которое они принимали (плацебо: 7,3%). В продленной открытой фазе данного плацебо-контролируемого исследования наблюдалось устойчивое уменьшение тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, при продолжительности лечения до 15 месяцев (средний показатель уменьшения интенсивности боли в конце периода применения диеногеста = $43,2 \pm 21,7$ мм). Кроме того, эффективность диеногеста в лечении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, продемонстрировало 6-месячное сравнительное исследование эффективности диеногеста по сравнению с лейпрорелина ацетатом (ЛА), агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), в котором приняло участие 120 пациенток, получавших лечение диеногестом. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0 – 100 мм). В обеих группах наблюдалось клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходными показателями (Диеногест: $47,5 \pm 28,8$ мм; ЛА: $46,0 \pm 24,8$ мм). Была продемонстрирована сопоставимая эффективность диеногеста в сравнении с ЛА ($p < 0,0001$) на основании предварительно установленного предела наименьшей эффективности, равного 15 мм. В трех исследованиях, в которых в общей сложности приняло участие 252 пациентки, получавших суточную дозу диеногеста 2 мг, было продемонстрировано существенное уменьшение эндометриоидных очагов через 6

Старая редакция	Новая редакция
отсутствуют данные долгосрочного исследования минеральной плотности костей (МПК) и риска переломов при приеме диеногеста. МПК оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 месяцев применения препарата, снижения среднего показателя МПК отмечено не было. После такого же периода лечения лейпрорелина ацетатом (ЛА) у 29 пациенток отмечено снижение МПК на $4,04\% \pm 4,84$ (Δ между группами = $4,29\%$; 95% ДИ: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$). Во время применения препарата Алвовизан® продолжительностью до 15 месяцев значительного влияния препарата на стандартные лабораторные параметры, включая гематологию, химический состав крови, показатели ферментов печени, липидов и гликированного гемоглобина, не наблюдалось. В исследовании продолжительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 111 пациенток подросткового возраста, у 103 пациенток среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2 – L4) по сравнению с исходным показателем составило - 1,2%. Через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения у группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение	месяцев лечения. В рандомизированном, двойном слепом исследовании в параллельных группах ($n=20-23$ на дозовую группу) изучались фармакодинамические эффекты четырех доз диеногеста (0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг и 3,0 мг/день). Продолжительность исследования не превышала 72 дня. Овуляция наблюдалась у 14% и 4% пациенток из групп приема 0,5 мг и 1 мг диеногеста соответственно. У пациенток из групп приема 2 мг и 3 мг диеногеста овуляции не наблюдалось. У 80% пациенток из группы приема 2 мг диеногеста овуляция была подтверждена через 5 недель после окончания приема препарата. Контрацептивное действие диеногеста в более крупных исследованиях не изучалось. Исследование продолжительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 111 пациенток подросткового возраста (12 – 18 лет, после менархе), продемонстрировало эффективность диеногеста в лечении симптомов эндометриоза (тазовая боль, дисменорея и диспареуния) у этой категории пациенток. Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 месяцев применения препарата, снижения среднего показателя МПК отмечено не было. В исследовании продолжительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 103 пациентки подросткового возраста, среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2

Старая редакция	Новая редакция
уровня МПК в сторону исходного показателя до уровня – 0,6%. Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей. Фармакокинетика <u>Абсорбция</u> После перорального применения диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови, составляющая 47 нг/мл, достигается примерно через 1,5 ч после разового перорального приема. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется дозозависимостью. <u>Распределение</u> Диеногест связывается с альбумином в плазме и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикоид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в плазме крови находится в виде свободного стероида, тогда	– L4) по сравнению с исходным показателем составило - 1,2%. Через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения у группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПК в сторону исходного показателя. Во время применения диеногеста продолжительностью до 15 месяцев значительного влияния препарата на стандартные лабораторные параметры, включая гематологию, химический состав крови, показатели ферментов печени, липидов и гликированного гемоглобина, не наблюдалось. Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей. Фармакокинетика <u>Абсорбция</u> После перорального применения диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови, составляющая 47 нг/мл, достигается примерно через 1,5 ч после разового перорального приема. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом

Старая редакция	Новая редакция
как около 90% неспецифически связано с альбумином. Кажущийся объем распределения (Vd/F) диеногеста составляет 40 л. <u>Метаболизм</u> Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является CYP3A4. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест. Скорость метаболического клиренса (Cl/F) из плазмы крови составляет 64 мл/мин. <u>Элиминация</u> Концентрация диеногеста в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения в терминальной фазе составляет приблизительно 9-10 часов. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. Период полувыведения метаболитов почками составляет 14 ч. После перорального применения приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней; причем основная часть этого количества выводится за первые 24 часа, преимущественно почками.	диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется дозозависимостью. <u>Распределение</u> Диеногест связывается с альбумином в плазме и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в плазме крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Кажущийся объем распределения диеногеста (Vd/F) составляет 40 л. <u>Метаболизм</u> Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является CYP3A4. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест. Скорость метаболического клиренса (Cl/F) из плазмы крови составляет 64 мл/мин. <u>Элиминация</u> Концентрация диеногеста в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения в терминальной фазе составляет приблизительно 9-10 часов. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. Период полувыведения

Старая редакция		Новая редакция
<u>Равновесная концентрация</u> Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в плазме крови после ежедневного применения возрастает примерно в 1,24 раза, достигая равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения препарата Алвовизан® может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения. <u>Фармакокоинетика в особых клинических группах пациентов</u> Исследований фармакокинетики диеногеста у пациенток с нарушением функции почек не проводилось. Целенаправленное исследование диеногеста при почечной недостаточности не проводилось. Фармакокинетика диеногеста у пациенток с печеночной недостаточностью не изучалась.		метаболитов почками составляет 14 ч. После перорального применения приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть этого количества выводится за первые 24 часа, преимущественно почками. <u>Равновесная концентрация</u> Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в плазме крови после ежедневного применения возрастает примерно в 1,24 раза, достигая равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения препарата может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения. <u>Фармакокинетика в особых клинических группах пациентов</u> Исследований фармакокинетики диеногеста у пациенток с нарушением функции почек не проводилось. Целенаправленное исследование диеногеста при почечной недостаточности не проводилось. Фармакокинетика диеногеста у пациенток с печеночной недостаточностью не изучалась.
Противопоказания Применение препарата Алвовизан® противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска, часть которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент.		Противопоказания Применение препарата Алвовизан® противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска, часть которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. – Острый венозный тромбоз, венозные

Старая редакция	Новая редакция
– Острый венозный тромбофлебит, венозные тромбозы (ВТЭ). – Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов в настоящее время или в анамнезе (в том числе инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца). – Сахарный диабет с ангиопатией. – Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени. – Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные). – Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочной железы, или подозрение на них. – Кровотечения из влагалища неясного генеза. – Гиперчувствительность к диеногесту или любому из вспомогательных веществ. – Беременность и период грудного вскармливания. – Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. – Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности	тромбозов (ВТЭ). – Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов в настоящее время или в анамнезе (в том числе инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца). – Сахарный диабет с ангиопатией. – Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени. – Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные). – Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочной железы, или подозрение на них. – Кровотечения из влагалища неясного генеза. – Холестатическая желтуха беременных в анамнезе. – Гиперчувствительность к диеногесту или любому из вспомогательных веществ. – Беременность и период грудного вскармливания. – Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. – Возраст до 12 лет (до наступления менархе). Если какое-либо из данных состояний/заболеваний/факторов риска

Старая редакция	Новая редакция
и безопасности применения диеногеста в данной возрастной группе). Если какое-либо из данных состояний/заболеваний/факторов риска развивается на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.	развивается на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.
Способ применения и дозы Для приема внутрь. До начала приема препарата Алвовизан® необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции. В случае необходимости контрацепции используют негормональные методы (например, барьерный). Начало приема препарата Алвовизан® возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно, предпочтительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости. Можно принимать таблетку натошак или во время еды. Следует принимать таблетки регулярно, вне зависимости от вагинального кровотечения. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием препарата Алвовизан® из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. В случае пропуска приема таблеток, рвоты и/или диареи (если это происходит в течение 3-4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Алвовизан®	Способ применения и дозы Для приема внутрь. До начала приема препарата Алвовизан® необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции. В случае необходимости контрацепции используют негормональные методы (например, барьерный). Начало приема препарата Алвовизан® возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно, предпочтительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости. Можно принимать таблетку натошак или во время еды. Следует принимать таблетки регулярно, вне зависимости от вагинального кровотечения. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием препарата Алвовизан® из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. В случае пропуска приема таблеток, рвоты и/или диареи (если это происходит в течение 3-4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Алвовизан® может снижаться. В случае пропуска приема одной или нескольких таблеток женщина должна принять только одну таблетку сразу, как только она об этом вспомнит,

Старая редакция	Новая редакция
может снижаться. В случае пропуска приема одной или нескольких таблеток женщина должна принять только одну таблетку сразу, как только она об этом вспомнит, затем продолжать прием таблеток на следующий день в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку. Длительность приема препарата – 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины. Применение препарата в особых клинических группах пациенток <i>Девочки-подростки в возрасте до 18 лет</i> Применение препарата у девочек-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности диеногеста в данной возрастной категории. <i>Пациентки пожилого возраста</i> Обоснованные показания к применению препарата Алвовизан® у пожилых пациенток отсутствуют. <i>Пациентки с нарушением функции печени</i> Препарат Алвовизан® противопоказан пациенткам с тяжелым заболеванием печени – текущим или в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациентки с нарушением функции почек</i> Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции доз у пациенток с нарушением функции почек.	затем продолжать прием таблеток на следующий день в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку. Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 месяцев. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины. Применение препарата в особых клинических группах пациенток <i>Пациентки детского возраста</i> Препарат не показан к применению у детей до наступления менархе. Эффективность препарата была продемонстрирована при лечении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли у подростков (12-18 лет) с общей благоприятной безопасностью и переносимостью. При применении препарата у подростков на протяжении периода лечения продолжительностью 12 месяцев было отмечено снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела в среднем на 1,2%. После прекращения лечения МПК у данных пациенток снова увеличивалась. Снижение МПК в подростковом возрасте и старшем подростковом возрасте вызывает опасения, т.к. этот период особенно важен для костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПК на максимальную костную массу у данной популяции и на повышение риска переломов в дальнейшем. Таким образом, врач должен оценить

Старая редакция		Новая редакция
Особые указания Перед началом применения препарата необходимо исключить беременность. Во время применения препарата при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный). <i>Фертильность</i> На основании имеющихся данных, во время применения препарата у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест в дозировке 2 мг не является контрацептивным препаратом. По имеющимся данным, физиологический менструальный цикл возвращается к норме в течение 2 месяцев после прекращения лечения диеногестом. Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, по сравнению с пациентками, принимающими комбинированные пероральные контрацептивы. Таким образом, для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или при непроходимости маточных труб следует оценивать соотношение пользы и риска перед применением диеногеста. <i>Изменение характера кровотечений</i> У большинства женщин применение диеногеста влияет на характер менструальных кровотечений.		соотношение пользы препарата к возможному риску для каждой пациентки подросткового возраста (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»). <i>Пациентки пожилого возраста</i> Обоснованные показания к применению препарата Алвовизан® у пожилых пациенток отсутствуют. <i>Пациентки с нарушением функции печени</i> Препарат Алвовизан® противопоказан пациенткам с тяжелым заболеванием печени – текущим или в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациентки с нарушением функции почек</i> Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции доз у пациенток с нарушением функции почек. Особые указания Перед началом применения препарата необходимо исключить беременность. Во время применения препарата при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный). <i>Фертильность</i> Согласно имеющимся данным, во время применения препарата у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест в дозировке 2 мг не является контрацептивным препаратом. Контрацептивная эффективность диеногеста не изучалась, однако, как было показано в исследовании, у 20 женщин доза диеногеста 2 мг

Старая редакция	Новая редакция
При применении диеногеста возможно усиление маточного кровотечения, например, у женщин с аденомиозом матки или лейомиомами матки. При тяжелом и продолжительном кровотечении возможно развитие анемии (иногда тяжелой). В случае анемии следует рассмотреть вопрос об отмене препарата. <i>Нарушения кровообращения</i> В процессе эпидемиологических исследований, показана недостаточно убедительная взаимосвязь между применением монопрепаратов прогестagens и повышением риска инфаркта миокарда или тромбоэмболии сосудов головного мозга. В большей степени риск сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний связан с возрастом, наличием артериальной гипертензии или курением. У женщин с гипертензией риск развития инсульта при приеме монопрепаратов прогестagens может незначительно увеличиваться. В отдельных исследованиях показано небольшое и статистически незначимое увеличение риска венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии) при использовании монопрепаратов прогестagens. Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются наличие ВТЭ в анамнезе у пациента или в семейном анамнезе (ВТЭ у брата/сестры или родителя в возрасте менее 50 лет), возраст, ожирение, длительная иммобилизация, серьезное оперативное	подавляла овуляцию через 1 месяц лечения. Согласно имеющимся данным, физиологический менструальный цикл восстанавливается в течение 2 месяцев после прекращения лечения диеногестом. Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, по сравнению с пациентками, принимающими комбинированные пероральные контрацептивы. Таким образом, для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или при непроходимости маточных труб следует оценивать соотношение пользы и риска перед применением диеногеста. Поскольку препарат содержит только гестагенный компонент, можно предположить, что особые указания и меры предосторожности, установленные для других препаратов такого типа, актуальны и в отношении препарата Алвовизан®, хотя не все из данных предостережений были подтверждены в процессе клинических исследований. При наличии или усугублении любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска перед началом или продолжением применения препарата следует провести индивидуальную оценку соотношения пользы и риска. <i>Нарушения кровообращения</i> В процессе эпидемиологических исследований было получено недостаточно фактов, подтверждающих наличие связи между применением монопрепаратов прогестagens и

Старая редакция	Новая редакция
вмешательство или обширная травма. В таких случаях следует прекратить прием диеногеста (не менее чем за четыре недели до плановой операции) и возобновлять прием не ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза в послеродовом периоде. При развитии или подозрении на развитие артериального или венозного тромбоза применение препарата следует немедленно прекратить. <i>Опухоли</i> Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил незначительное увеличение относительного риска (ОР=1,24) развития рака молочной железы у женщин, принимающих на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно комбинированные (эстроген+гестаген). Этот повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Поскольку рак молочной железы (РМЖ) редко встречается у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение количества подобных диагнозов у женщин, принимающих или недавно принимавших КОК, невелико по сравнению с общим риском рака молочной железы. Риск диагностирования РМЖ у женщин, применяющих монопрепараты	повышением риска инфаркта миокарда или тромбоза сосудов головного мозга. Риск сердечно-сосудистых эпизодов и нарушений мозгового кровообращения связан скорее всего с увеличением возраста, артериальной гипертензией и курением. Риск развития инсульта у женщин с артериальной гипертензией может немного повышаться на фоне применения препаратов только с гестагенным компонентом. Некоторые исследования указывают на возможность статистически незначительного повышения риска ВТЭ (тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии) в связи с применением препаратов только с гестагенным компонентом. К общепризнанным факторам риска развития ВТЭ относятся соответствующий семейный анамнез (ВТЭ у брата/сестры или у одного из родителей в возрасте менее 50 лет), возраст, ожирение, продолжительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство или серьезная травма. В таких случаях следует прекратить применение диеногеста (при плановой операции по крайней мере за четыре недели до нее) и возобновлять применение диеногеста не ранее чем через две недели после полного восстановления двигательной способности. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза в послеродовом периоде. При развитии или подозрении на развитие артериального или венозного тромбоза применение препарата следует немедленно прекратить. <i>Опухоли</i>

Старая редакция	Новая редакция
прогестазена, примерно соответствует такому при приеме КОК. Однако данные по монопрепаратам прогестазена получены в значительно меньших популяциях пациенток и являются менее убедительными, чем данные по КОК. Установить причинно-следственную связь на основе этих исследований не представляется возможным. Выявленная картина возрастания риска может обуславливаться более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, их биологическим действием или сочетанием этих факторов. У женщин, принимающих пероральные контрацептивы, выявляются более ранние клинические стадии РМЖ в сравнении с женщинами, никогда их не принимавших. В редких случаях сообщалось о доброкачественных и, еще реже, злокачественных опухолях печени у пациенток, принимающих диеногест. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. Если у женщины, принимающей препарат, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень, или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени. <i>Изменения минеральной плотности костной ткани (МПК)</i> На фоне приема диеногеста было отмечено	Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил незначительное увеличение относительного риска (ОР=1,24) развития рака молочной железы у женщин, использовавших на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно комбинированные (эстроген+гестаген). Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения использования комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Поскольку рак молочной железы (РМЖ) редко встречается у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение количества подобных диагнозов у женщин, принимающих КОК в настоящий момент или использовавших КОК ранее, невелико по отношению к общему показателю риска возникновения рака молочной железы. Риск выявления РМЖ у женщин, использующих препараты только с прогестагенным компонентом, возможно, схож по величине с соответствующим риском, связанным с применением КОК. Однако данные, относящиеся к препаратам только с прогестагенным компонентом, основаны на гораздо меньших по численности популяциях принимающих их женщин, и поэтому являются менее убедительными, чем данные по КОК. Установить причинно-следственную связь на основе этих исследований не представляется возможным. Выявленная картина возрастания риска может обуславливаться более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, принимающих пероральные контрацептивы,

Старая редакция	Новая редакция
снижение МПК, поэтому необходимо оценивать ожидаемую пользу его применения по отношению к возможному риску для каждой пациентки, принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза, особенно у пациенток с повышенным риском остеопороза, так как во время лечения диеногестом происходит умеренное снижение концентрации эндогенных эстрогенов. Женщинам любого возраста важно принимать препарат кальция и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок. <i>Другие состояния</i> Необходимо тщательное наблюдение за пациентками с наличием в анамнезе депрессии. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить. В целом показано, что препарат не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Тем не менее, если на фоне применения диеногеста возникает хроническая, клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и начать гипотензивное лечение. При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, которые впервые появились во время беременности или предшествующего приема половых	биологическим действием пероральных контрацептивов или сочетанием обоих факторов. У женщин, применявших гормональные контрацептивы, диагностируются более ранние клинические стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших. В редких случаях на фоне использования гормональных веществ, подобных тому, которое содержится в препарате, отмечались доброкачественные, и реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. Если у женщины, принимающей диеногест, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень, или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени. <i>Изменение характера кровотечений</i> У большинства женщин применение диеногеста влияет на характер менструальных кровотечений. При применении диеногеста возможно усиление маточного кровотечения, например, у женщин с аденомиозом матки или лейомиомами матки. Обильные и продолжительные по времени кровотечения могут приводить к анемии (в некоторых случаях тяжелой). В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене применения препарата. <i>Изменения минеральной плотности костной ткани (МПК)</i> При применении диеногеста у подростков (12-18

Старая редакция	Новая редакция
гормонов, препарат необходимо отменить. Диеногест может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Пациентки с сахарным диабетом, особенно при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе, в период терапии диеногестом нуждаются в тщательном наблюдении. В некоторых случаях возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме, необходимо избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового облучения в период применения препарата. В период терапии препаратом могут возникать персистирующие фолликулы в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов не имеют клинических проявлений, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза. <i>Лактоза</i> В одной таблетке препарата Алвовизан® содержится 57,2 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция, применение препарата противопоказано.	лет) в течение 12 месяцев лечения было отмечено снижение МПК поясничного отдела в среднем на 1,2%. После прекращения лечения МПК у данных пациенток снова увеличилась. Снижение МПК вызывает особые опасения в подростковом возрасте и в старшем подростковом возрасте, поскольку это особенно важный период для роста костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПК на максимальную костную массу у данной популяции и повышает ли риск переломов в дальнейшем. Таким образом, врач должен рассмотреть пользу препарата по отношению к возможным рискам для каждой пациентки, также принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза (например, дисметаболическая остеопатия, семейный анамнез остеопороза, низкий индекс массы тела или расстройства пищевого поведения, длительное применение лекарств, которые могут уменьшить костную массу, например, противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикоиды, предшествующие переломы вследствие незначительной травмы, злоупотребление алкоголем и/или курение). Женщинам любого возраста важно принимать препарат кальция и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок. <i>Другие состояния</i> Необходимо тщательное наблюдение за пациентками с наличием в анамнезе депрессии. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить.

Старая редакция		Новая редакция
		В целом показано, что, по всей видимости, препарат не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Однако, если на фоне применения диеногеста возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и начать гипотензивное лечение. При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, впервые возникших на фоне беременности или предшествующего приема половых гормонов, препарат необходимо отменить. Диеногест может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Пациентки с сахарным диабетом, особенно при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе, в период терапии диеногестом нуждаются в тщательном наблюдении. В некоторых случаях возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к развитию хлоазмы, необходимо избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового облучения в период применения препарата. В период терапии препаратом могут возникать персистирующие фолликулы в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов не имеют клинических проявлений, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза.

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Лактоза</i> В одной таблетке препарата Алвовизан® содержится 57,2 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция, применение препарата противопоказано.

Руководитель Медицинского отдела



Еникеева О.В.