

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 № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 111021 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика Диеногест является производным нортестостерона, характеризующая 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	Фармакологические свойства Фармакодинамика Диеногест является производным нортестостерона, характеризующая 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

Старая редакция	Новая редакция
эстрогенов в отношении аутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках 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 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	эстрогенов в отношении эутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках и уменьшения их концентрации в плазме. При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. <i>Данные по эффективности</i> Преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано в клиническом исследовании, в которое были включены 198 пациенток, 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

Старая редакция	Новая редакция
18,6% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 75% и 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 (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.	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-контролируемого исследования были подтверждены данными, полученными в ходе 6-месячного исследования в сравнении с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), включавшем 252 пациентки с эндометриозом. В трех исследованиях, в которых в общей сложности приняло участие 252 пациентки, получавших суточную дозу диеногеста 2 мг, было продемонстрировано существенное уменьшение эндометриозидных очагов через 6 месяцев лечения. В небольшом исследовании ($n=8$ на каждую дозовую группу) было показано, что суточная доза в виде 1 мг диеногеста вызывает подавление овуляции после 1 месяца лечения. Контрацептивная эффективность диеногеста не была изучена в более масштабных исследованиях. <i>Данные по безопасности</i> Уровень эндогенных эстрогенов умеренно подавляется во время лечения диеногестом. Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 месяцев применения препарата, снижения среднего показателя

Старая редакция	Новая редакция
В трех исследованиях, в которых в общей сложности приняло участие 252 пациентки, получавших суточную дозу диеногеста 2 мг, было продемонстрировано существенное уменьшение эндометриoidных очагов через 6 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	МПК отмечено не было. У 29 пациентов, получавших лейпрорелин ацетат (ЛА), через тот же период времени было отмечено снижение в среднем на $4,04\% \pm 4,84$ (Δ между группами = $4,29\%$; 95% ДИ: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$). <i>Данные по безопасности у подростков</i> Безопасность диеногеста в отношении МПК была исследована в неконтролируемом клиническом исследовании в течение 12 месяцев у 111 пациенток (12 – 18 лет, после менархе) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом. Среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2 –L4) у 103 пациенток по сравнению с исходным показателем составило $-1,2\%$. У группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПК до $-0,6\%$. 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 гликолизированного гемоглобина, не наблюдалось. <i>Данные по безопасности длительного применения</i> Для изучения частоты возникновения или

Старая редакция	Новая редакция
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 – 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.	ухудшения клинически значимой депрессии и возникновения анемии было проведено длительное наблюдательное постмаркетинговое исследование с активным контролем. Всего в исследование было включено 27 840 женщин с впервые назначенной гормональной терапией по поводу эндометриоза с последующим наблюдением в течение 7 лет. В общей сложности 3023 женщины начали прием диеногеста в дозе 2 мг, а 3371 пациентка начала прием других одобренных препаратов для лечения эндометриоза. Общее скорректированное отношение рисков новых случаев анемии по сравнению с пациентками, получавшими диеногест, и пациентками, получавшими другие одобренные препараты для лечения эндометриоза, составило 1,1 (95% ДИ: 0,4 – 2,6). Скорректированное отношение рисков развития депрессии при сравнении диеногеста и других одобренных препаратов для лечения эндометриоза составило 1,8 (95% ДИ: 0,3 – 9,4). Нельзя исключить повышенный риск депрессии у пациенток, принимавших диеногест, по сравнению с пациентками, принимавшими другие одобренные препараты для лечения эндометриоза. Фармакокинетика <u>Абсорбция</u> После перорального применения диеногест быстро и практически полностью всасывается.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
является неизменный 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. <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	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. <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.

Старая редакция	Новая редакция
проводилось. Фармакокинетика диеногеста у пациенток с печеночной недостаточностью не изучалась. Применение при беременности и в период грудного вскармливания <i>Беременность</i> Данные о применении диеногеста у беременных женщин очень ограничены. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при применении препарата не выявлено. Применение препарата в период беременности противопоказано, так как терапия эндометриоза в период беременности не требуется. <i>Период грудного вскармливания</i> Прием препарата Алвовизан® в период грудного вскармливания противопоказан. Исследования на животных показали, что диеногест проникает в грудное молоко животных. Не известно, проникает ли диеногест в грудное молоко человека. Следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Алвовизан®. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема препарата Алвовизан® принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии диеногестом для женщины.	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <i>Беременность</i> Данные о применении диеногеста у беременных женщин очень ограничены. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при применении препарата не выявлено. Применение препарата в период беременности противопоказано, так как терапия эндометриоза в период беременности не требуется. <i>Период грудного вскармливания</i> Прием препарата Алвовизан® в период грудного вскармливания противопоказан. Исследования на животных показали, что диеногест проникает в грудное молоко животных. Не известно, проникает ли диеногест в грудное молоко человека. Следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Алвовизан®. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема препарата Алвовизан® принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии диеногестом для женщины.

Старая редакция	Новая редакция
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 натощак 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, затем продолжать прием таблеток на следующий день в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку.	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 натощак 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, затем продолжать прием таблеток на следующий день в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку.

Старая редакция	Новая редакция
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 соотношение пользы препарата к возможному риску для каждой пациентки подросткового	Связь приема препарата с приемом пищи отсутствует. Применение препарата в особых клинических группах пациенток <i>Пациентки детского возраста</i> Препарат не показан к применению у детей до наступления менархе. Безопасность и эффективность диеногеста были продемонстрированы в ходе неконтролируемого клинического исследования в течение 12 месяцев, в котором приняли участие 111 женщин-подростков (12-18 лет) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом (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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	
Наименование владельца (держателя) регистрационного удостоверения Алвоген Фарма Трейдинг Юроп ЕООД, Болгария	Владелец (держатель) регистрационного удостоверения Зентива к.с., Чешская Республика У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика
Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО «АЛВОГЕН ФАРМА», Россия 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4, помещение VI Тел. +7 (499) 940-01-77, факс +7 (499) 940-01-55 www.alvogen.ru	Организация, принимающая претензии от потребителей: ООО «Зентива Фарма», Россия 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, стр. 4, помещение VI, тел: +7(499) 350-13-48

Руководитель Медицинского отдела

Еникеева О.В.

