

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алвовизан, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диеногест микронизированный

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг диеногеста микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат– 57,2 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «2» на одной стороне. На поперечном разрезе – ядро и пленочная оболочка белого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Алвовизан показан для лечения эндометриоза у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет после наступления менархе.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала приема препарата Алвовизан необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции. В случае, если контрацепция необходима, следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод).

Начало приема препарата Алвовизан возможно в любой день менструального цикла. Таблетки принимают непрерывно, вне зависимости от наличия или отсутствия вагинального кровотечения. То есть, после окончания приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей, не делая перерыва в приеме препарата.

При пропуске таблеток или в случае рвоты и/или диареи (в пределах 3–4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Алвовизан может снижаться. В случае пропуска одной или нескольких таблеток женщина должна принять только одну таблетку сразу, как она об

этом вспомнит, а затем продолжить прием таблеток на следующий день в обычное время. В случае, если всасывание препарата нарушилось из-за рвоты или диареи, также следует принять еще одну таблетку.

Связь приема препарата с приемом пищи отсутствует.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Нет оснований для применения препарата Алвовизан у пациенток пожилого возраста.

Пациентки с нарушением функции печени

Применение препарата Алвовизан противопоказано при тяжелых заболеваниях печени в настоящее время или в анамнезе (см. раздел 4.3.).

Пациентки с нарушением функции почек

Нет данных, свидетельствующих о необходимости изменения дозы у пациенток с нарушением функции почек.

Дети

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Алвовизан у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Дети в возрасте от 12 до 18 лет.

Препарат Алвовизан может применяться у подростков с 12-летнего возраста после наступления менархе. Режим дозирования для подростков от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь.

Препарат принимают по одной таблетке в день без перерыва, предпочтительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Алвовизан противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска, часть которых является общей для всех препаратов, которые содержат гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний разовьется на фоне приема препарата Алвовизан, лечение следует немедленно прекратить:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острый венозный тромбофлебит, венозные тромбоэмболии (ВТЭ);

- заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в т. ч. ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми поражениями;
- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- диагностированные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли половых органов или молочной железы;
- кровотечения из влагалища неясного генеза;
- холестатическая желтуха беременных в анамнезе;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- возраст до 12 лет (до наступления менархе).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При приеме препарата следует соблюдать осторожность в следующих ситуациях: депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе (см. раздел 4.4 ниже).

Перед началом применения препарата Алвовизан необходимо исключить беременность. Во время применения препарата Алвовизан при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный).

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 препарата Алвовизан.

Поскольку Алвовизан представляет собой препарат только с гестагенным компонентом, можно предположить, что особые указания и меры предосторожности, установленные для других препаратов такого типа, актуальны в отношении препарата Алвовизан, хотя не все из данных предостережений были подтверждены в процессе клинических исследований

препарата Алвовизан.

При наличии или усугублении любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска перед началом или продолжением применения препарата Алвовизан следует провести индивидуальную оценку соотношения пользы и риска.

Нарушения кровообращения

В процессе эпидемиологических исследований было получено недостаточно фактов, подтверждающих наличие связи между использованием препаратов только с гестагенным компонентом и повышенным риском инфаркта миокарда или тромбоэмболии сосудов головного мозга. Риск сердечно-сосудистых эпизодов и нарушений мозгового кровообращения связан скорее 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 венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии) в связи с применением препаратов только с гестагенным компонентом. К общепризнанным факторам риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) относятся соответствующий семейный анамнез (ВТЭ у брата, сестры или одного из родителей в относительно раннем возрасте), возраст, ожирение, продолжительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство или серьезная травма. В случае длительной иммобилизации рекомендуется прекратить применение препарата Алвовизан (при плановой операции по крайней мере за четыре недели до нее) и возобновить применение препарата только через две недели после полного восстановления двигательной способности.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

При развитии или подозрении на развитие артериального или венозного тромбоза применение препарата следует немедленно прекратить.

Опухоли

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска ($OR=1,24$) развития рака молочной железы у женщин, использовавших на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно эстроген-прогестагенные препараты. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения использования комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Поскольку рак молочной железы 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 рака молочной железы 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, 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 Алвовизан, отмечались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. Если у женщины, принимающей препарат Алвовизан, 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.

Изменение характера кровотечений

У большинства женщин применение препарата Алвовизан влияет на характер менструальных кровотечений.

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

Изменение минеральной плотности костной ткани (МПК)

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 уменьшать костную массу, например, противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикоиды, предшествующие переломы вследствие незначительной травмы, злоупотребление алкоголем и/или курение). Женщинам любого возраста важно принимать кальций и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок.

У взрослых пациенток снижения МПК отмечено не было.

Дети

При применении препарата Алвовизан у подростков (12–18 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.

Другие состояния

Пациентки с депрессией в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить.

В целом препарат Алвовизан, по всей видимости, не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне применения препарата Алвовизан 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 Алвовизан необходимо отменить.

Препарат Алвовизан может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Женщины, страдающие сахарным диабетом, в особенности при наличии сахарного диабета беременных в анамнезе, во время применения препарата Алвовизан нуждаются в тщательном наблюдении.

В некоторых случаях может иметь место хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период применения препарата Алвовизан следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения.

Во время применения препарата Алвовизан могут возникать персистирующие фолликулы

в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). В большинстве случаев наличие таких фолликулов носит асимптоматический характер, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза.

Вспомогательные вещества

Пациенткам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением применения препарата Алвовизан следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер этих обследований должна основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 3–6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологию шейки матки.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на препарат Алвовизан

Гестагены, в том числе диеногест, метаболизируются преимущественно с участием изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), расположенной как в слизистой кишечника, так и в печени. Следовательно, индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм гестагенных препаратов.

Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Алвовизан, а также вызывать нежелательные реакции (НР), например изменение характера маточных кровотечений.

Снижение клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию диеногеста и вызывать НР.

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

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно,

окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие Зверобой продырявленный.

Индукция ферментов, как правило, отмечается через несколько дней после начала терапии, максимальная индукция отмечается в течение нескольких недель и затем может сохраняться в течение 4 недель после прекращения терапии.

Эффект индуктора CYP3A4 рифампицина изучался у здоровых женщин в постменопаузе. При одновременном применении рифампицина с таблетками, содержащими эстрадиола валерат/диеногест отмечалось существенное снижение равновесной концентрации и системной экспозиции диеногеста. Системная экспозиция диеногеста при равновесной концентрации, определяемая по величине AUC (0-24 ч), была снижена на 83%.

Вещества с переменным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном применении с половыми гормонами многие препараты для лечения ВИЧ и гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут увеличить или снизить концентрации прогестинов в плазме крови. В некоторых случаях такие изменения могут быть клинически значимыми.

Вещества, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Диеногест является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A4.

Высокоактивные ингибиторы и ингибиторы CYP3A4 с умеренной активностью, например, азольные фунгициды (итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут привести к увеличению концентрации гестагена в плазме крови.

В одном исследовании, в процессе которого изучался эффект ингибиторов CYP3A4 (кетоконазола, эритромицина), концентрации эстрадиола валерата и диеногеста в плазме крови при равновесной концентрации были повышены. В случае одновременного применения с мощным ингибитором кетоконазолом величина AUC (0-24 ч) при равновесной концентрации у диеногеста возросла в 2,86 раз. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином величина AUC (0-24 ч) у диеногеста при равновесной концентрации увеличилась в 1,62 раза. Клиническое значение этих взаимодействий не выяснено.

Влияние диеногеста на другие лекарственные препараты

Исходя из данных исследований ингибирования *in vitro*, клинически значимое взаимодействие препарата Алвовизан с другими лекарственными препаратами,

метаболизируемыми посредством ферментов системы цитохрома P450, маловероятно.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на биодоступность препарата Алвовизан.

Другие виды взаимодействия

Применение гестагенов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, плазменные концентрации белков (-носителей), например, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена и параметры свертывания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения диеногеста беременными женщинами очень ограничен. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при применении препарата не выявлено. Препарат Алвовизан не должен назначаться беременным женщинам, в связи с отсутствием необходимости лечения эндометриоза в период беременности.

Лактация

Прием препарата Алвовизан в период грудного вскармливания не рекомендован, так как исследования на животных показали, что диеногест проникает в грудное молоко. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема препарата Алвовизан принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Фертильность

Согласно имеющимся данным, во время применения препарата Алвовизан у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Алвовизан не является контрацептивом. Контрацептивная эффективность не изучалась у препарата Алвовизан, однако, как было показано в исследовании, у 20 женщин доза диеногеста 2 мг подавляла овуляцию через 1 месяц лечения.

Согласно имеющимся данным, физиологический менструальный цикл восстанавливается в

пределах 2 месяцев после прекращения применения препарата Алвовизан.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не отмечено отрицательного влияния препарата Алвовизан на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые три месяца приема препарата) отмечаются нарушения концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

НР возникают чаще в первые месяцы приема препарата Алвовизан, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым НР относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции разделены на группы в соответствии с системно-органными классами MedDRA с указанием их частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение массы тела	Снижение массы тела Повышение аппетита
Психические нарушения	Сниженное настроение Нарушение сна (включая бессонницу) Нервозность Потеря либидо Изменение настроения	Тревожность Депрессия Резкие перемены настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Мигрень	Дисбаланс периферической нервной системы Нарушение внимания
Нарушение со стороны органа зрения		Ощущение сухости глаз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца		Неуточненное нарушение кровообращения Ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Боль в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии) Метеоризм Ощущение распирания живота Рвота	Диарея Запор Дискомфорт в области живота Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта Гингивит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне Алопеция	Сухость кожи Гипергидроз Зуд Аномалии роста волос, в том числе гирсутизм и гипертрихоз Онихоклазия Перхоть Дерматит Реакции фоточувствительности Нарушение пигментации
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Боль в костях Спазм мышц Ощущение тяжести в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекции мочевых путей (включая цистит)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах) Киста яичника (включая геморрагическую кисту) Приливы жара Маточные кровотечения/кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения) Аменорея	Кандидоз влагалища Сухость слизистой вульвы и влагалища Выделения из половых органов Боль в тазовой области Атрофический вульвовагинит Фиброзно-кистозная мастопатия Уплотнение молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание) Раздражительность	Отек (включая отек лица)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

О серьезных случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гестагены; производные прегнадиена

Код АТХ: G03DB08

Механизм действия

Диеногест воздействует на эндометриоз, путем подавления трофических эффектов 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.

Фармакодинамические эффекты

Диеногест является производным нортестостерона, характеризуясь антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть от активности ципротерона ацетата.

Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке человека, обладая лишь 10% относительного сродства прогестерона. Несмотря на низкое сродство к рецепторам прогестерона, диеногест характеризуется мощным прогестагенным эффектом *in vivo*. Диеногест не обладает существенной андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью *in vivo*.

Клиническая эффективность и безопасность

Преимущество препарата Алвовизан 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 препаратом Алвовизан 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 = $27,4 \text{ мм} \pm 22,9$).

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 19,9%); у 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.

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 препарата Алвовизан не была изучена в более масштабных исследованиях.

Уровень эндогенных эстрогенов умеренно подавляется во время лечения препаратом

Алвовизан.

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.

У 29 пациенток, 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; $p < 0,0003$).

Данные по безопасности длительного применения

Для изучения частоты возникновения или ухудшения клинически значимой депрессии и возникновении 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, 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.

Дети

Безопасность препарата Алвовизан в отношении МПК была исследована в неконтролируемом клиническом исследовании в течение 12 месяцев в 111 пациенток (12–18 лет, после менархе) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом. Среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела (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 препарата Алвовизан 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Распределение

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 (V_d/F) составляет 40 л.

Биотрансформация

Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, 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.

Элиминация

Концентрация диеногеста в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения в терминальной фазе составляет приблизительно 9–10 ч. 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 выводится за первые 24 часа, преимущественно почками.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Повидон К30

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят), тип А

Магния стеарат

Пленочная оболочка

АкваПолиш белый 014.17 MS

Гипромеллоза (Е464)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) (Е463)

Тальк (Е553b)

Хлопковое масло гидрогенизированное

Титана диоксид (Е171)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 2, 6 или 12 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Болгария

Софарма АО

Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария

16 Iliensko Shosse Str., Sofia 1220, Bulgaria

Тел.: +359 02 81 34 200

Факс: +359 02 936 02 86

Эл. почта: mail@sopharma.bg

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Софарма Рус»

127030, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4

Тел.: +7 (495) 127 1011

Эл. почта: Russia.PV@sopharmagroup.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006218)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15 июля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Алвовизан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.