

## Состав и форма выпуска

Круглые белые или почти белые таблетки с плоской поверхностью и скошенными краями, гравировкой «В» на одной стороне.

*Активное вещество:* диеногест микронизированный 2 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат — 62,8 мг; крахмал картофельный — 36 мг; МКЦ — 18 мг; повидон K25 — 8,1 мг; тальк — 4,05 мг; кросповидон — 2,7 мг; магния стеарат — 1,35 мг.

## Фармакодинамика

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*.

Диеногест воздействует на эндометриоз путем подавления трофических эффектов 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. Дополнительные свойства диеногеста, такие как иммунологический и антиангиогенный эффекты, как представляется, способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток.

Преимущество препарата Визанна по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано у 102 пациенток в клиническом исследовании продолжительностью 3 мес. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Через 3 мес лечения препаратом Визанна 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 =  $(27,4 \pm 22,9)$  мм).

Через 3 мес 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: 19,8%); 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 мес (средний показатель уменьшения интенсивности боли в конце периода применения препарата Визанна =  $(43,2 \pm 21,7)$  мм).

Кроме того, эффективность препарата Визанна в лечении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, продемонстрировало 6-месячное сравнительное исследование эффективности препарата Визанна по сравнению с лейпрорелина ацетатом (ЛА), агонистом ГнРГ, в котором приняло участие 120 пациенток, получавших лечение препаратом Визанна. 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 (Визанна:  $(47,5 \pm 28,8)$  мм; ЛА:  $(46 \pm 24,8)$  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 эндометриoidных очагов через 6 мес лечения.

В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах ( $n=20-23$  на дозовую группу) изучались фармакодинамические эффекты четырех доз диеногеста (0,5; 1; 2 и 3 мг/день). Продолжительность исследования не превышала 72 дня. Овуляция наблюдалась у 14 и 4% пациенток из групп приема 0,5 и 1 мг диеногеста соответственно. У пациенток из групп приема 2 и 3 мг диеногеста овуляции не наблюдалось. У 80% пациенток из группы приема 2 мг диеногеста овуляция была подтверждена через 5 нед после окончания применения препарата. Контрацептивное действие препарата Визанна в более крупных исследованиях не изучалось.

Исследование продолжительностью 12 мес, в котором приняли участие 111 пациенток подросткового возраста (12–18 лет, после менархе), продемонстрировало эффективность препарата Визанна в лечении симптомов эндометриоза (тазовая боль, дисменорея и диспареуния) у этой категории пациенток.

МПКТ оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 мес применения препарата, снижения среднего показателя МПКТ отмечено не было.

В исследовании продолжительностью 12 мес, в котором приняли участие 103 пациентки подросткового возраста, среднее относительное изменение показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (позвонки L2 — L4) по сравнению с исходным показателем составило — 1,2%. Через 6 мес после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения у группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПКТ, данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПКТ в сторону исходного показателя.

Во время применения препарата Визанна продолжительностью до 15 мес значительного влияния препарата на стандартные лабораторные параметры, включая гематологию, химический состав крови, показатели ферментов печени, липидов и  $\text{HbA}_1$ , 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

**Абсорбция.** После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается.  $C_{\text{max}}$  в сыворотке 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 сывороточным альбумином и не связывается с ГСПГ, а также с кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в сыворотке крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Кажущийся  $V_d$  ( $V_d/F$ ) диеногеста составляет 40 л.

**Метаболизм.** 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 из сыворотки крови составляет 64 мл/мин.

**Элиминация.** Концентрация диеногеста в сыворотке крови снижается двухфазно.  $T_{1/2}$  в терминальной фазе составляет приблизительно 9–10 ч. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выделяются через почки и кишечник в соотношении примерно 3:1.  $T_{1/2}$  метаболитов при их экскреции почками составляет 14 ч. После перорального приема приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть выводится за первые 24 ч, преимущественно почками.

$C_{ss}$ . Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в сыворотке крови после ежедневного приема возрастает примерно в 1,24 раза, достигая  $C_{ss}$  через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного приема препарата Визанна может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового приема.

## Показания препарата Визанна

## Противопоказания

Препарат Визанна не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, часть из которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний разовьется на фоне приема препарата Визанна, использование препарата следует немедленно прекратить.

- острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время;
- 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 осложнениями;
- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени);
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в т.ч. рак молочной железы;
- кровотечения из влагалища неясного генеза;
- холестатическая желтуха беременных в анамнезе;
- повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 12 лет (до наступления менархе).

*С осторожностью:* 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. «Особые указания»).

## Применение при беременности и кормлении грудью

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

Прием препарата Визанна в период грудного вскармливания не рекомендован, т.к. исследования на животных указывают на выделение диеногеста с грудным молоком. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема Визанны принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и

пользы лечения для женщины.

## Побочные действия

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

В таблице 1 приводятся нежелательные лекарственные реакции (НЛР), распределенные по классам системы органов. Побочные эффекты в каждой частотной группе представлены в порядке убывания частоты. Частота определяется как часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).

Таблица 1

Распределенные по категориям показатели относительной частоты НЛР у женщин

| Системно-органный класс                  | Часто                                                                                                              | Нечасто                                                        |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Со стороны крови и лимфатической системы |                                                                                                                    | Анемия                                                         |
| Со стороны обмена веществ и питания      | Увеличение массы тела                                                                                              | Снижение массы тела<br>Повышение аппетита                      |
| Нарушения психики                        | Сниженное настроение<br>Нарушение сна (включая бессонницу)<br>Нервозность<br>Потеря либидо<br>Изменение настроения | Тревожность<br>Депрессия<br>Перепады настроения                |
| Со стороны нервной системы               | Головная боль<br>Мигрень                                                                                           | Дисбаланс периферической нервной системы<br>Нарушение внимания |

|                                                                      |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны органа зрения                                             |                                                                                                                                      | Ощущение сухости глаз                                                                                                                                                                     |
| Со стороны органа слуха                                              |                                                                                                                                      | Звон в ушах                                                                                                                                                                               |
| Со стороны сердца и сосудов                                          |                                                                                                                                      | Неуточненное нарушение кровообращения<br>Ощущение сердцебиения<br>Артериальная гипотензия                                                                                                 |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                                                                                                                      | Одышка                                                                                                                                                                                    |
| Со стороны ЖКТ                                                       | Тошнота<br>Боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии)<br>Метеоризм<br>Ощущение распирания живота<br>Рвота | Диарея<br>Запор<br>Дискомфорт в области живота<br>Воспалительные заболевания ЖКТ<br>Гингивит                                                                                              |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Акне<br>Алопеция                                                                                                                     | Сухость кожи<br>Гипергидроз<br>Зуд<br>Аномалии роста волос, в т.ч. гирсутизм и гипертрихоз<br>Онихоклазия<br>Перхоть<br>Дерматит<br>Реакции фоточувствительности<br>Нарушение пигментации |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | Боли в спине                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Боли в костях<br>Спазм мышц<br>Боли в конечностях<br>Ощущение тяжести в конечностях                                                                                                                              |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Инфекция мочевых путей (включая цистит)                                                                                                                                                                          |
| Со стороны половых органов и молочной железы                | Дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах)<br>Киста яичника (включая геморрагическую кисту)<br>Приливы жара<br>Маточные кровотечения/кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения)<br>Аменорея | Кандидоз влагалища<br>Сухость слизистой вульвы и влагалища<br>Выделения из половых органов<br>Боли в тазовой области<br>Атрофический вульвовагинит<br>Фиброзно-кистозная мастопатия<br>Уплотнение молочных желез |
| Общая расстройства и нарушения в месте введения             | Астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание)<br>Раздражительность                                                                                                                                                                                                                   | Отек (включая отек лица)                                                                                                                                                                                         |

## Взаимодействие

### *Влияние других ЛС на препарат Визанна*

Гестагены, в т.ч. 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 Визанна, а также вызывать побочные реакции, например изменение характера маточных кровотечений.

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

*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 нед 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  $C_{ss}$  и системной экспозиции диеногеста.

Системная экспозиция диеногеста при  $C_{ss}$ , определяемая по величине  $AUC_{0-24}$ , 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 ННИОТ 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 3A4. Высокоактивные ингибиторы и ингибиторы CYP3A4 с умеренной активностью, в т.ч. азольные фунгициды (итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (klarитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут привести к увеличению концентрации гестагена в плазме крови.

В одном исследовании, в процессе которого изучался эффект ингибиторов CYP3A4 (кетоназол, эритромицин), концентрации эстрадиола валерата и диеногеста в плазме крови при  $C_{ss}$  были повышены. В случае одновременного применения с мощным ингибитором кетоназолом величина  $AUC_{0-24}$  при  $C_{ss}$  у диеногеста возросла в 2,86 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином величина  $AUC_{0-24}$  у диеногеста при  $C_{ss}$  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 Визанна с другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми посредством ферментов системы цитохрома P450, маловероятно.

#### *Взаимодействие с пищей*

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



### *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.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь.* До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции.

### *Схема приема*

Начало приема препарата Визанна возможно в любой день менструального цикла. Принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно, вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием таблеток из следующей, не делая перерыва в приеме препарата.

При пропуске таблеток и в случае рвоты и/или диареи (если это происходит в пределах 3–4 ч после приема таблетки) эффективность препарата Визанна может снижаться. В случае пропуска одной или нескольких таблеток женщине следует принять одну таблетку, как только она об этом вспомнит, а затем на следующий день продолжить прием таблеток в обычное время. Вместо таблетки, которая не абсорбировалась вследствие рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку. Связь приема препарата с приемом пищи отсутствует.

Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 мес.

### *Особые группы пациентов*

*Детский возраст.* Препарат Визанна не показан к применению у детей до наступления менархе.

Эффективность препарата Визанна была продемонстрирована при лечении эндометриозассоциированной тазовой боли у подростков (12–18 лет) с общей благоприятной безопасностью и переносимостью.

При применении препарата Визанна у подростков на протяжении периода лечения продолжительностью 12 мес было отмечено снижение МПКТ поясничного отдела в среднем на 1,2%. После прекращения лечения МПКТ у данных пациенток снова увеличилась.

Снижение МПКТ в подростковом и в старшем подростковом возрасте вызывает опасения, т.к. этот период особенно важен для роста костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПКТ 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 возраста (см. «Особые указания», «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

*Пожилой возраст.* Нет соответствующих оснований для применения препарата Визанна у пациенток пожилого возраста.

*Нарушение функции печени.* Препарат Визанна противопоказан при тяжелых заболеваниях печени в настоящее время или в анамнезе (см. «Противопоказания»).

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

## **Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

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

*Лечение:* специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

## **Особые указания**

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

### *Фертильность*

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

Согласно имеющимся данным, физиологический менструальный цикл восстанавливается в пределах 2 мес после прекращения приема препарата Визанна.

Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, по сравнению с пациентками, принимающими КОК. Таким образом, для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или при непроходимости маточных труб следует оценивать соотношение пользы и риска перед применением препарата Визанна.

Поскольку Визанна представляет собой препарат только с гестагенным компонентом, можно предположить, что особые предостережения и меры предосторожности при использовании других препаратов такого типа действительны и в отношении препарата Визанна, хотя не все из них подтверждены в процессе клинических исследований препарата Визанна.

При наличии или усугублении любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска, перед началом или продолжением приема препарата Визанна 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 гипертонией и курением. Риск развития инсульта у женщин с артериальной гипертонией может немного повышаться на фоне приема препаратов только с гестагенным компонентом.

Некоторые исследования указывают на возможность статистически незначимого повышения риска развития венозной тромбоэмболии (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 относительно раннем возрасте), возраст, ожирение, продолжительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство или массивная травма. В случае длительной иммобилизации рекомендуется прекратить прием препарата Визанна (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 прием 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 КОК, преимущественно эстроген-гестагенные препараты. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения использования 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 гормональные контрацептивы только с прогестагенным компонентом, возможно, сходен 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 менее убедительны, 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 КОК, биологическим действием КОК 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 Визанна, 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 Визанна, 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 прием препарата Визанна влияет на характер менструальных кровотечений.

На фоне применения препарата Визанна 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 препарата Визанна.

#### *Изменения МПКТ*

При применении препарата Визанна у подростков (12–18 лет) в течение 12 мес лечения было отмечено снижение МПКТ поясничного отдела в среднем на 1,2%. После прекращения лечения МПКТ у данных пациенток снова увеличилась.

Снижение МПКТ вызывает особые опасения в подростковом и старшем подростковом возрасте, поскольку это особенно важный период для роста костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПКТ 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 ИМТ или расстройства пищевого поведения, длительное применение лекарств, которые могут уменьшить костную массу, например

противосудорожные ЛС 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 МПКТ отмечено не было.

### *Другие состояния*

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

В целом, Визанна, по всей видимости, не влияет на АД у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне приема препарата Визанна возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и назначить гипотензивное лечение.

При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, впервые возникших на фоне беременности или предшествующего применения половых гормонов, препарат Визанна необходимо отменить.

Препарат Визанна 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 Визанна 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 приема препарата Визанна следует избегать воздействия солнца или УФ-излучения.

Во время применения препарата Визанна 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.

### *Лактоза*

В одной таблетке препарата Визанна содержится 63 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы *Lapp* или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует учитывать содержащийся в препарате Визанна объем лактозы.

### *Медицинское обследование*

Перед началом или возобновлением приема препарата Визанна следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 3–6 мес) и должны включать

измерение АД, оценку состояния молочных желез, брюшной полости и тазовых органов, включая цитологию шейки матки.

*Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.* Не отмечено отрицательного влияния препарата Визанна на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако пациентки, у которых отмечаются нарушения концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

## **Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.