

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Диендал, 2 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диеногест.

Каждая таблетка содержит 2 мг диеногеста.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до слегка желтоватого цвета, с фаской, с гравировкой «D2» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Диендал показан для лечения эндометриоза у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет после наступления менархе.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

До начала приема препарата Диендал необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Если контрацепция необходима, то следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод).

Начало приема препарата Диендал возможно в любой день менструального цикла. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата.

При пропуске таблеток и в случае рвоты и/или диареи

При пропуске таблеток и в случае рвоты и/или диареи (если это происходит в пределах 3–4 часов после приема таблетки) эффективность диеногеста может снижаться. В случае пропуска 1 или нескольких таблеток женщине следует принять 1 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 1 таблетку.

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Нет соответствующих оснований для применения препарата Диендал у пациенток пожилого возраста.

Пациентки с нарушением функции печени

Диеногест противопоказан 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

Безопасность и эффективность диеногеста у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены.

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

Способ применения

Внутрь.

Препарат принимают по 1 таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью.

Связь приема препарата с приемом пищи отсутствует.

4.3. Противопоказания

Применение диеногеста противопоказано 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 применения диеногеста, лечение препаратом следует немедленно прекратить.

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Острый тромбоз, венозные тромбозы (ВТЭ) в настоящее время;
- Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), 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 и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- Выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе, рак молочной железы;
- Кровотечения из влагалища неясного генеза;

- Холестатическая желтуха беременных в анамнезе;
- Детский возраст до 12 лет (до наступления менархе).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбофлебит глубоких вен в анамнезе, ВТЭ в анамнезе (см. раздел 4.4 ниже).

Перед началом применения диеногеста необходимо исключить беременность. Во время применения диеногеста 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 диеногеста.

Поскольку диеногест представляет собой препарат только с гестагенным компонентом, можно предположить, что особые указания и меры предосторожности, установленные для других препаратов такого типа, актуальны и в отношении диеногеста, хотя не все из данных предостережений были подтверждены в процессе клинических исследований (КИ) диеногеста 2 мг.

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

Нарушения кровообращения

В эпидемиологических исследованиях было получено недостаточно фактов, подтверждающих наличие связи между использованием препаратов только с гестагенным компонентом и повышенным риском ИМ или тромбоэмболии сосудов головного мозга. Риск сердечно-сосудистых эпизодов и нарушений мозгового кровообращения скорее связан с увеличением возраста, АГ и курением. Риск развития инсульта у женщин с АГ может немного повышаться на фоне приема препаратов только с гестагенным компонентом.

Некоторые исследования указывают на возможность статистически незначимого повышения риска ВТЭ (тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)) 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 серьезная травма. В случае длительной иммобилизации рекомендуется прекратить применение диеногеста (при плановой операции по крайней мере за 4 недели до нее) и возобновить применение препарата только через 2 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 комбинированные оральные контрацептивы (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 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 пероральные контрацептивы или сочетанием обоих факторов. У женщин, применявших пероральные 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 диеногесту, 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 диеногест 2 мг, 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 диеногеста влияет на характер менструальных кровотечений.

На фоне применения диеногеста 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 диеногеста.

Изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

Врач должен рассмотреть пользу препарата по отношению к возможным рискам для каждой пациентки, также принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза (например, дисметаболическая остеопатия, семейный анамнез остеопороза, низкий индекс массы тела или расстройства пищевого поведения, длительное применение лекарств, которые могут уменьшить костную массу, например, противосудорожные лекарственные

средства или глюкокортикоиды, предшествующие переломы вследствие незначительной травмы, злоупотребление алкоголем и/или курение).

Женщинам любого возраста важно принимать кальций и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок.

У взрослых пациенток снижения МПК 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, диеногест, по всей видимости, не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне применения препарата Диендал возникает стойкая клинически значимая АГ, 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, диеногест необходимо отменить.

Диеногест 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 диеногеста 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 диеногеста следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения.

Во время применения диеногеста 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.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением применения диеногеста 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 месяцев) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологию шейки матки.

Вспомогательные вещества

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

Дети

При применении диеногеста у подростков (12–18 лет) в течение 12 месяцев 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 возрасте и в 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на диеногест

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

Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта диеногеста, 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 изофермента CYP3A4 рифампицина изучался у здоровых женщин в постменопаузе. При одновременном применении рифампицина с таблетками, содержащими эстрадиола валерат/диеногест отмечалось существенное снижение равновесной концентраций и системной экспозиции диеногеста. Системная экспозиция диеногеста при равновесной концентрации, определяемая по величине площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ($AUC_{(0-24 \text{ ч})}$), была снижена на 83%.

Вещества с варибельным влиянием на клиренс половых гормонов

При совместном применении с половыми гормонами многие комбинированные препараты для лечения ВИЧ и нуклеозидные 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 изофермента цитохрома P450 CYP3A4.

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 (C_{ss}) были повышены. В случае одновременного применения с мощным ингибитором кетоконазолом величина AUC_(0-24 ч) при C_{ss} у диеногеста возросла в 2,86 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином величина AUC_(0-24 ч) 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 диеногеста с другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми посредством изоферментов системы цитохрома P450, маловероятно.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на биодоступность диеногеста.

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.

Диеногест не должен назначаться беременным женщинам, в связи с отсутствием необходимости лечения эндометриоза в период беременности.

Лактация

Прием диеногеста 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 диеногеста принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Фертильность

Согласно имеющимся данным, во время применения диеногеста у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест не является контрацептивом. Контрацептивная эффективность не изучалась у препарата диеногест, 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 диеногеста.

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

Не отмечено отрицательного влияния диеногеста на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые 3 месяца применения препарата) отмечаются нарушения концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

НР возникают чаще в первые месяцы приема диеногеста, 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

В таблице 1 приводятся НР, распределенные по классам системы органов. НР в каждой частотной группе представлены в порядке убывания частоты. Частота определяется как «часто» ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) и «нечасто» ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
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 Перепады настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Мигрень	Дисбаланс периферической нервной системы Нарушение внимания

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
Нарушения 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 средостеня		Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Боли 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 (ЖКТ) 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	Боли в спине	Боли в костях Спазм мышц Боли в конечностях

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
		Ощущение тяжести в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекция 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 Боли 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 НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

Симптомы

При передозировке могут отмечаться следующие симптомы: 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 диеногеста по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано в КИ, 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% доверительный интервал (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: 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 месяцев.

Результаты плацебо-контролируемого исследования были подтверждены данными, полученными в ходе 6-месячного исследования в сравнении с агонистом гонатропин- 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 эндометриоидных очагов через 6 месяцев лечения.

В небольшом исследовании (n=8 пациенток на каждую дозовую группу) было показано, что суточная доза в виде 1 мг диеногеста вызывает подавление овуляции после 1 месяца лечения. Контрацептивные свойства диеногеста не изучались в более масштабных исследованиях.

Концентрация эндогенных эстрогенов умеренно подавляется во время лечения диеногестом.

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

У 29 пациенток, получавших лейпрорелин ацетат, 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 у подростков

Безопасность диеногеста в отношении МПКТ была исследована в неконтролируемом КИ в течение 12 месяцев у 111 пациенток (12–18 лет, после менархе) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом. Среднее относительное изменение показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (позвонки L2–L4) у 103 пациенток по сравнению с исходным показателем составило -1,2%. У группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПКТ, через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПКТ 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.

Данные по безопасности длительного применения

Для изучения частоты возникновения или ухудшения клинически значимой депрессии и возникновения анемии было проведено длительное наблюдательное пострегистрационное 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}), 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) – 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 изофермент 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 ($T_{1/2}$) в терминальной фазе составляет приблизительно 9–10 ч. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. $T_{1/2}$ метаболитов почками составляет 14 ч. После перорального приема 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 (C_{ss}) через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Прежелатинизированный кукурузный крахмал

Целлюлоза микрокристаллическая МС-101

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в блистере из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида зеленого цвета и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 3 блистера в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, этаж 13, блок В

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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