

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

НОРМЕТРИЛЛА, 2 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диеногест микронизированный.

Каждая таблетка содержит 2 мг диеногеста микронизированного.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

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

Препарат НОРМЕТРИЛЛА 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 НОРМЕТРИЛЛА необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Если контрацепция необходима, то следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод).

Начало приема препарата НОРМЕТРИЛЛА 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 (если это происходит в пределах 3–4 часов после приема таблетки) эффективность препарата НОРМЕТРИЛЛА 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.

Особые группы пациентовПациентки пожилого возраста

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

Пациентки с нарушением функции печени

Препарат НОРМЕТРИЛЛА 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 препарата НОРМЕТРИЛЛА у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены.

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

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 диеногесту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время;
- заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе 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;
- 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

Следует соблюдать осторожность при: депрессии в анамнезе, внематочной беременности в анамнезе, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, мигрени с аурой, сахарном диабете без сосудистых осложнений, гиперлипидемии, тромбозе глубоких вен в анамнезе, венозной тромбоз 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 экстраuterинной 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 препарата диеногеста, хотя не все из данных предостережений были подтверждены в процессе клинических исследований диеногеста.

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 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 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 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 НОРМЕТРИЛЛА, 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 диеногеста, 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 применения препарата НОРМЕТРИЛЛА.

Изменения 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 расстройство 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.

Дети

При применении диеногеста 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 диеногест, по всей видимости, не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне применения диеногеста возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и назначить гипотензивное лечение. При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, впервые возникших на фоне беременности или предшествующего применения половых гормонов, препарат диеногеста 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 препарата 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 артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологию шейки матки.

Вспомогательные вещества

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на диеногест

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 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 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 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 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 раза. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином при применении с умеренным

ингибитором СYP3A4 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 диеногеста 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 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 диеногеста, 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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), побочные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В основе исследования частоты случаев - объединенные данные четырех клинических испытаний с участием 332 пациенток (100%).

Таблица 1. Таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия.
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение веса.	Снижение веса; повышенный аппетит.
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.
Нарушения со стороны органов зрения		Ощущение сухости глаз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах.
Нарушения со стороны сердца		Неуточненное нарушение кровообращения; сердцебиение.
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
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 животе; 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; боль в конечностях; 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 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)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

О серьезных случаях передозировки 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 клиническом исследовании, в которое были включены 198 пациенток, продолжительностью 3 месяца. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Через 3 месяца лечения диеногестом была показана статистически достоверная разница в сравнении с плацебо ($\Delta = 12,3$ мм; 95% ДИ: 6,4-18,1; $p < 0,0001$), а также клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходными показателями (среднее = $27,4 \text{ мм} \pm 22,9$).

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 гонатропинрилизинг 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 эндометриозных очагов через 6 месяцев лечения.

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

Уровень эндогенных эстрогенов умеренно подавляется во время лечения диеногестом.

Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 месяцев применения препарата, снижения среднего показателя МПК отмечено не было.

У 29 пациентов, получавших лейпрорелин ацетат (ЛА), через тот же период времени было отмечено снижение в среднем на $4,04\% \pm 4,84$ (Δ между группами = 4,29%; 95% ДИ: 1,93 - 6,66; $p < 0,0003$).

Данные по безопасности у подростков

Безопасность диеногеста в отношении МПКТ была исследована в неконтролируемом клиническом исследовании в течение 12 месяцев с участием 111 подростков (12-18 лет, после менархе) с клинически подозреваемым или подтвержденным эндометриозом. Среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2 – L4) у 103 пациенток по сравнению с исходным показателем составило -1,2%. У группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПК до -0,6%.

Во время применения диеногеста продолжительностью до 15 месяцев значительного влияния препарата на стандартные лабораторные параметры, включая гематологию, химический состав крови, показатели ферментов печени, липидов и гликолизированного гемоглобина, не наблюдалось.

Данные по безопасности длительного применения

Для изучения частоты возникновения или ухудшения клинически значимой депрессии и возникновения анемии было проведено длительное наблюдательное постмаркетинговое исследование с активным контролем. Всего в исследование было включено 27 840 женщин с впервые назначенной гормональной терапией по поводу эндометриоза с последующим наблюдением в течение 7 лет.

В общей сложности 3023 женщины начали прием диеногеста в дозе 2 мг, а 3371 пациентка начала прием других одобренных препаратов для лечения эндометриоза. Общее скорректированное отношение рисков новых случаев анемии по сравнению с пациентками, получавшими диеногест, и пациентками, получавшими другие одобренные препараты для лечения эндометриоза, составило 1,1 (95% ДИ: 0,4–2,6). Скорректированное отношение рисков развития депрессии при сравнении диеногеста и других одобренных препаратов для лечения эндометриоза составило 1,8 (95% ДИ: 0,3–9,4). Нельзя исключить повышенный риск депрессии у пациенток, принимавших диеногест, по сравнению с пациентками,

принимавшими другие одобренные препараты для лечения эндометриоза.

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) 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 диеногеста может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Повидон К-30
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в блистер из пленки поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Биннофарм Групп» (ООО «Биннофарм Групп»)

Адрес: 115114, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Даниловский, ул. Кожевническая, д. 14, стр. 5, этаж 3, помещ. 17.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Биннофарм Групп»

Адрес: 115114, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Даниловский, ул. Кожевническая, д. 14, стр. 5, этаж 3, помещ. 17.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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