

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зафриллa, 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: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с плоской поверхностью, с фаской и гравировкой на одной стороне «G93», на другой стороне «RG», диаметром 7 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Прием препарата Зафриллa можно начинать в любой день менструального цикла. Таблетки следует принимать непрерывно вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием таблеток 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 ч после приема таблетки) эффективность препарата Зафриллa 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 пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациентки с почечной недостаточностью

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

Пациентки с печеночной недостаточностью

Препарат Зафрилл противопоказан при тяжелых заболеваниях печени в настоящее время или в анамнезе (см. раздел 4.3).

Дети

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

Препарат Зафрилл 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 препарата Зафрилл противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний, часть из которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. Если какое-либо из указанных ниже состояний разовьется на фоне применения препарата Зафрилл, лечение препаратом следует немедленно прекратить:

- Гиперчувствительность к действующему веществу или 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 (например, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца 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;
- Кровотечение из влагалища неясного генеза;
- Холестатическая желтуха беременных в анамнезе;
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- 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, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе (см. раздел 4.4 ниже). Перед началом применения препарата Зафрилл необходимо исключить беременность. Во время применения препарата Зафрилл при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный).

Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, по сравнению с пациентками, принимающими комбинированные пероральные контрацептивы. Таким образом, для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или при непроходимости маточных труб следует оценивать соотношение пользы и риска перед применением препарата Зафрилл. Поскольку Зафрилл 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 Зафрилл хотя не все из данных предостережений были подтверждены в процессе клинических исследований препарата Зафрилл.

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

Нарушения кровообращения

В процессе эпидемиологических исследований было получено недостаточно фактов, подтверждающих наличие связи между применением препаратов только с гестагенным компонентом и повышенным риском инфаркта миокарда или тромбоза 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 не значимого повышения риска венозной тромбозы (тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии) в связи с применением препаратов только с гестагенным компонентом. К общепризнанным факторам риска развития венозной тромбозы (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 продолжительной иммобилизации рекомендуется прекратить прием препарата Зафрилл (при плановой операции не менее чем за 4 недели до нее) и возобновить прием препарата только через 2 недели после полного восстановления двигательной активности.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбозы в послеродовом периоде.

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

Опухоли

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (ОР=1,24) развития рака молочной железы у женщин, применявших на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно эстроген-

прогестагенные препараты. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения применения 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, принимающих препараты, содержащие только прогестаген, вероятно, сходен по величине с соответствующим риском, связанным с приемом КОК. Однако факты, относящиеся к препаратам только с прогестагенным компонентом, основаны на меньших по численности популяциях принимающих их женщин и поэтому менее убедительны, чем данные по КОК. Эти исследования не предоставили доказательств причинно-следственной связи. Выявленная картина увеличения риска может являться следствием более ранней диагностики 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 применения гормональных веществ, подобных тому, которое содержится в препарате Зафрилл, отмечались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к жизнеугрожающему внутрибрюшному кровотечению. Если у женщин, принимающих препарат Зафрилл, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Изменение характера кровотечений

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

На фоне применения препарата Зафрилл 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 Зафрилл.

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 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.

Дети

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

Снижение МПК вызывает особые опасения в подростковом возрасте и в старшем подростковом возрасте, поскольку это особенно важный период для роста костей. Неизвестно, влияет ли снижение МПК на максимальную костную массу у данной популяции и повышает ли риск переломов в дальнейшем.

Другие состояния

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

В целом препарат Зафрилл, по всей видимости, не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне приема препарата Зафрилл возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и назначить гипотензивную терапию.

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

Препарат Зафрилл 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 приема препарата Зафрилл 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 Зафрилл следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения.

Во время приема препарата Зафрилл могут возникать персистирующие фолликулы в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). В большинстве случаев наличие таких фолликулов носит асимптоматический характер, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Зафрилл 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 цитологическое исследование эпителия шейки матки.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на препарат Зафрилл

Гестагены, в том числе диеногест, метаболизируются преимущественно с участием изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), расположенных 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 Зафрилл, 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 побочные реакции.

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

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также 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} , была снижена на 83%.

Вещества с варибельным 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 для ферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4.

Мощные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрации гестагенов в плазме крови.

В одном исследовании, в котором изучалось влияние ингибиторов CYP3A4 (кетоназола, эритромицина), концентрации эстрадиола валерата и диеногеста в плазме крови при равновесной концентрации были повышены.

В случае одновременного применения с мощным ингибитором кетоназолом величина AUC (0–24 ч) при равновесной концентрации у диеногеста возросла в 2,86 раза. Одновременный прием с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином величина AUC (0–24 ч) у диеногеста при равновесной концентрации увеличилась в 1,62 раза. Клиническое значение этих взаимодействий не выяснено.

Влияние диеногеста на другие лекарственные средства

Исходя из данных исследований ингибирования *in vitro*, клинически значимое взаимодействие препарата Зафрилл с другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми посредством ферментов системы цитохрома P450, маловероятно.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

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

Другие виды взаимодействия

Прием 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/липопротеинов, параметры углеводного обмена и параметры свертывания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения диеногеста у беременных женщин очень ограничен. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при применении препарата не выявлено. Препарат Зафриллы не должен назначаться беременным женщинам в связи с отсутствием необходимости лечения эндометриоза во время беременности.

Лактация

Прием препарата Зафриллы 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 Зафриллы необходимо принимать с учетом соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Фертильность

Согласно имеющимся данным, во время применения препарата Зафриллы у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Зафриллы не является контрацептивом.

Контрацептивная эффективность не изучалась у препарата Зафриллы, однако, как было показано в исследовании, у 20 женщин доза диеногеста 2 мг подавляла овуляцию через 1 месяц лечения.

Согласно имеющимся данным, физиологический менструальный цикл восстанавливается в пределах 2 месяцев после прекращения применения препарата Зафриллы.

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

Препарат Зафриллы не оказывает негативного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, тем не менее, необходимо соблюдать осторожность у пациенток с нарушениями концентрации внимания в период адаптации (первые 3 месяца применения препарата Зафриллы).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР) возникают чаще в первые месяцы приема препарата Зафриллы 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 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 $< 1/100$).

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	Подавленное 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 органа зрения		Ощущение сухости глаз.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца		Неуточненное нарушение кровообращения. Ощущение сердцебиения.
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота. Боль в области живота (включая боль внизу живота и боль в эпигастрии). Метеоризм. Ощущение распирания живота Рвота.	Диарея. Запор. Дискомfort в области живота. Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Гингивит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне. Алопеция.	Сухость кожи. Гипергидроз. Зуд. Аномалии роста волос, в том числе гирсутизм и гипертрихоз. Онихоклазия. Перхоть. Дерматит. Реакция фоточувствительности. Нарушение пигментации.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине.	Боль в костях. Мышечные спазмы. Боли в конечностях. Ощущение тяжести в конечностях.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Инфекция мочевыводящих 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» кровянистые выделения, метроррагию, меноррагию, нерегулярные кровотечения). Аменорея.	Кандидоз влагалища. Сухость в вульвовагинальной области (сухость слизистых). Выделения из половых путей. 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).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, info@ampra.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Интернет-сайт: <http://www.dlsmi.kg>

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 уменьшения продукции эстрогенов яичниками и их концентрации в плазме крови, в результате чего подавляется трофическое действие эстрогенов как на эутопический, так и на эктопический эндометрий.

При продолжительном применении диеногест вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия, после чего развивается атрофия эндометриoidных очагов.

Фармакодинамические эффекты

Диеногест является производным нортестостерона с 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 гонаotropин-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 эндометриoidных очагов через 6 месяцев лечения.

В небольшом исследовании ($n=8$ на каждую дозовую группу) было показано, что суточная доза в виде 1 мг диеногеста вызывает подавление овуляции после 1 месяца лечения. Контрацептивная эффективность препарата Зафриллa 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; $p < 0,0003$).

Дети

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

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

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 приема внутрь диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови, составляющая 47 нг/мл, достигается примерно через 1,5 ч после однократного перорального приема. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в диапазоне доз 1–8 мг характеризуется дозозависимостью.

Распределение

Диеногест связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации препарата в плазме крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином.

Кажущийся объем распределения (V_d/F) диеногеста составляет 40 л.

Биотрансформация

Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является CYP3A4. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест.

Скорость метаболического клиренса (Cl/F) из плазмы крови составляет 64 мл/мин.

Элиминация

Концентрация диеногеста в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения в терминальной фазе составляет приблизительно 9–10 ч. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. Период полувыведения метаболитов почками составляет 14 ч. После перорального применения приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть выводится за первые 24 часа, преимущественно почками.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровней ГСПГ. Концентрация диеногеста в плазме крови после ежедневного применения возрастает примерно в 1,24 раза, достигая равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения препарата может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после однократного приема.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К-25

Кросповидон (тип А)

Тальк

Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

5 лет

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить блистер во внешней упаковке для защиты от света.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-22

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закария, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А, бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан: ЛП-№000003-РГ-KZ

Республика Армения: ЛП-№(000003)-(ГП-AM)

Республика Беларусь: ЛП-№000003-ГП-BY

Российская Федерация: ЛП-№(000003)-(ГП-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту

Общая характеристика лекарственного препарата Зафрилла доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа <https://eec.eaeunion.org>. (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).



ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨЛІМ
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОПУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ
(на 13 листах)
ПАРАК / ЛИСТОВ
КУНІ / ДАТА 16.08.2026