**Инструкция по применению**
**Зафрилла Таблетки 2 мг 84 шт**

## Характеристики




Форма выпуска: Таблетки
Страна: Венгрия
Производитель: Гедеон Рихтер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Диеногест
Количество в упаковке: 84
Дозировка действующего вещества: 2 мг

## Описание

Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с фаской и гравировкой «G93» на одной стороне и «RG» на другой стороне.

## Действующее вещество

Диеногест

## Форма выпуска

Таблетки

**Фармакокинетика**

Всасывание Диеногест быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. 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 диапазоне доз от 1 до 8 мг характеризуется дозозависимостью. Распределение Диеногест связывается с альбумином в плазме крови 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 составляет 40 л. Метаболизм Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований in vitro и in vivo, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является CYP3A4. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест. Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 64 мл/мин. Выведение 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 приема приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть выводится за первые 24 часа, преимущественно почками. Равновесная концентрация Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в плазме крови после ежедневного применения возрастает примерно в 1,24 раза, достигая равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения препарата может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения. Фармакокинетика у особых групп пациенток Пациентки с почечной недостаточностью Исследований фармакокинетики диеногеста у пациенток с нарушением функции почек не проводилось. Пациентки с печеночной недостаточностью Фармакокинетика диеногеста у пациенток с печеночной недостаточностью не изучалась.

**Показания**

Лечение эндометриоза.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи. До начала приема препарата Зафрилла® необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции. В случае необходимости контрацепции используют негормональные методы (например, барьерный). Начало приема препарата Зафрилла® возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно, предпочтительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости. Следует принимать таблетки регулярно, вне зависимости от вагинального кровотечения. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием препарата Зафрилла® из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. В случае пропуска приема таблеток, рвоты и/или диареи (если это происходит в течение 3#4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Зафрилла® может снижаться. В случае пропуска приема одной или нескольких таблеток женщина должна принять только одну таблетку сразу, как только она об этом вспомнит, затем на следующий день продолжать прием таблеток в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку. Длительность приема препарата - 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины. Особые группы пациенток Девочки-подростки в возрасте до 18 лет Применение препарата у девочек-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности диеногеста в данной возрастной категории. Пациентки пожилого возраста (старше 65 лет) Обоснованные показания к применению препарата Зафрилла® у пожилых пациенток отсутствуют. Пациентки с печеночной недостаточностью Препарат Зафрилла® противопоказан пациенткам с заболеванием печени тяжелой степени # текущим или в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). Пациентки с почечной недостаточностью Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции доз у пациенток с нарушением функции почек.

**Противопоказания**

Применение препарата Зафрилла® противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска, часть которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. - Острый венозный тромбофлебит, венозные тромбоэмболии (ВТЭ). - Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) в настоящее время или в анамнезе. - Сахарный диабет с ангиопатией. - Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени. - Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе. - Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочной железы, или подозрение на них. - Кровотечения из влагалища неясного генеза. - Гиперчувствительность к диеногесту или любому из вспомогательных веществ. - Беременность и период грудного вскармливания. - Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. - Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения диеногеста в данной возрастной группе). Если какое-либо из данных состояний /заболеваний/факторов риска разовьется на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Беременность Данные о применении диеногеста у беременных женщин очень ограничены. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при введении диеногеста не выявлено. Применение препарата в период беременности противопоказано в связи с отсутствием необходимости терапии эндометриоза в период беременности. Период грудного вскармливания Прием препарата Зафрилла® в период грудного вскармливания противопоказан. Исследования на животных показали, что диеногест проникает в молоко лактирующих животных. Неизвестно, проникает ли диеногест в грудное молоко человека. Следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Зафрилла®. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема препарата Зафрилла® принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии диеногестом для женщины.

**Побочные действия**

Нежелательные реакции (НР) чаще возникают в первые месяцы после начала терапии

препаратом Зафрилла® и уменьшаются при продолжении лечения. Возможны изменения характера кровотечений, например, «мажущие» кровянистые выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея. Самыми частыми НР, отмечаемыми при лечении диеногестом, являются головная боль, дискомфорт в молочных железах, депрессивное настроения и акне. Кроме того, у большинства пациенток, получающих диеногест, изменяется характер менструальных кровотечений. В течение первых 90 дней терапии диеногестом наблюдались следующие виды нарушений менструального цикла: аменорея, нечастые кровотечения, частые кровотечения, нерегулярные кровотечения, длительные кровотечения. Ниже приведены НР, отмеченные при применении диеногеста. НР, возможные при применении диеногеста, распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA, с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ. Частота определяется как «часто» (≥1/100 до <1/10) и «нечасто» (≥1/1000 до <1/100). Частота НР рассчитана по обобщенным данным четырех клинических исследований, включавших 332 пациентки (100%). Класс систем органов (MedDRA) Часто Нечасто Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Анемия Нарушения со стороны обмена веществ и питания Увеличение массы тела Снижение массы тела Повышение аппетита Нарушения психики Депрессивное настроение Нарушение сна (включая бессонницу) Нервозность Потеря либидо Изменение настроения Тревожность Депрессия Резкие перепады настроения Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Мигрень Дисбаланс вегетативной нервной системы Нарушение концентрации внимания Нарушения со стороны органа зрения Ощущение сухости глаз Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения Звон в ушах Нарушения со стороны сердца «Ощущение сердцебиения» Нарушения со стороны сосудов Неуточненное нарушение кровообращения Снижение артериального давления Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Одышка Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Тошнота Боль в животе 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 Гирсутизм Онихоклазия Перхоть Дерматит Аномальный рост волос Реакции фоточувствительности Нарушения пигментации Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы Дискомфорт в молочных железах Киста яичника «Приливы» Кровотечения из половых путей, в том числе « мажущие» кровянистые выделения Кандидоз влагалища Сухость вульвы и

влагалища Выделения из половых органов Боль в тазовой области Атрофический вульвовагинит Фиброзно-кистозная мастопатия Уплотнение ткани молочной железы Общие расстройства и нарушения в месте введения Астеническое состояние Раздражительность Отек

**Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия. Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Влияние других лекарственных средств на диеногест Гестагены, в том числе диеногест, метаболизируются преимущественно с участием изоферментов системы цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4) в слизистой оболочке кишечника и печени. Следовательно, индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм гестагенов. Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта диеногеста, а также вызывать 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 растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). 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 комбинацией 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%. Лекарственные средства с вариабельным влиянием на клиренс половых гормонов При одновременном применении с половыми гормонами многие комбинации ингибиторов протеаз и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы для лечения ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С могут увеличивать или уменьшать концентрации прогестагена в плазме крови. Суммарные эффекты этих

изменений в некоторых случаях могут быть клинически значимыми. Лекарственные средства, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов) Диеногест является субстратом изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Одновременное применение высокоактивных ингибиторов CYP3A4 может повышать концентрации диеногеста в плазме крови. Одновременное применение с сильным ингибитором ферментов CYP3A4 кетоконазолом приводило к увеличению величины AUC(0#24 ч) диеногеста в равновесной концентрации в 2,9 раз. Одновременное применение умеренного ингибитора эритромицина повышало AUC(0#24 ч) диеногеста в равновесной концентрации в 1,6 раз. Влияние диеногеста на другие лекарственные средства Исходя из данных исследований ингибирования in vitro, клинически значимое взаимодействие диеногеста с другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми посредством изоферментов системы цитохрома P450, маловероятно. Примечание: для уточнения возможных взаимодействий, пожалуйста, см. инструкции по применению сопутствующих лекарственных препаратов. 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 # переносчиков, например, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена, показатели свертывания крови и фибринолиза. Обычно эти взаимодействия не выходят за рамки нормальных лабораторных показателей.

**Особые указания**

Перед началом применения препарата необходимо исключить беременность. Во время применения препарата при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный). Фертильность На основании имеющихся данных, во время применения препарата у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест в дозировке 2 мг не является контрацептивным препаратом. По имеющимся данным, физиологический менструальный цикл возвращается к норме в течение 2 месяцев после прекращения лечения диеногестом. 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. Изменение характера кровотечений У большинства женщин применение

диеногеста влияет на характер менструальных кровотечений. При применении диеногеста возможно усиление маточного кровотечения, например, у женщин с аденомиозом матки и лейомиомами матки. При тяжелом и продолжительном кровотечении возможно развитие анемии (иногда тяжелой). В случае анемии следует рассмотреть вопрос об отмене препарата. Нарушения кровообращения В процессе эпидемиологических исследований показана недостаточно убедительная взаимосвязь между применением монопрепаратов прогестагена и повышением риска инфаркта миокарда или тромбоэмболии сосудов головного мозга. В большей степени риск сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний связан с возрастом, наличием артериальной гипертензии и курением. У женщин с гипертензией риск развития инсульта при приеме монопрепаратов прогестагена может незначительно увеличиваться. В отдельных исследованиях показано небольшое и статистически незначимое увеличение риска венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии) при использовании монопрепаратов прогестагена. Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются наличие ВТЭ в анамнезе у пациентов или в семейном анамнезе (ВТЭ у брата/сестры или родителя в возрасте менее 50 лет), возраст, ожирение, длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство или обширная травма. В таких случаях следует прекратить прием диеногеста (не менее чем за четыре недели до плановой операции) и возобновлять прием не ранее чем через две недели после полного восстановления двигательной активности. 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 незначительное увеличение относительного риска (ОР = 1,24) развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, принимающих на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно комбинированные (эстроген + гестаген). Этот повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение количества подобных диагнозов у женщин, принимающих или недавно принимавших КОК, невелико по сравнению с общим риском РМЖ. Риск диагностирования РМЖ у женщин, применяющих монопрепараты прогестагена, примерно соответствует таковому при приеме КОК. Однако данные по монопрепаратам прогестагена получены в значительно меньших популяциях пациенток и 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 РМЖ у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, их биологическим действием или сочетанием этих факторов. У женщин, принимающих

пероральные контрацептивы, выявляются более ранние клинические стадии РМЖ в сравнении с женщинами, никогда их не принимавших. В редких случаях сообщалось о доброкачественных, и еще реже злокачественных опухолях печени у пациенток, принимающих диеногест. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. Если у женщины, принимающей препарат, 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. Изменения минеральной плотности костной ткани (МПК) На фоне приема диеногеста было отмечено снижение МПК, поэтому необходимо оценивать ожидаемую пользу его применения по отношению к возможному риску для каждой пациентки, принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза, особенно у пациенток с повышенным риском остеопороза, так как во время лечения диеногестом происходит умеренное снижение концентрации эндогенных эстрогенов. Женщинам любого возраста важно принимать препарат кальция и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок. Другие состояния Необходимо тщательное наблюдение за пациентками с наличием в анамнезе депрессии. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить. В целом показано, что препарат не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Тем не менее, если на фоне применения диеногеста возникает хроническая, клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и начать гипотензивное лечение. При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, которые впервые появились во время беременности или предшествующего приема половых гормонов, препарат необходимо отменить. Диеногест может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Пациентки с сахарным диабетом, особенно при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе, в период терапии диеногестом нуждаются в тщательном наблюдении. В некоторых случаях возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме необходимо избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового облучения в период применения препарата. В период терапии препаратом могут возникать персистирующие фолликулы в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов не имеют клинических проявлений, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза. Лактоза В одной таблетке препарата Зафрилла® содержится 62,8 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, применение препарата противопоказано. Влияние на

способность к управлению транспортными средствами и механизмами Не отмечено отрицательного влияния препарата Зафрилла® 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.

**Условия хранения**

от 2# до 30#