

**ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՀՐԱՀԱՆԳ  
(ԴԵՂԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ)**

**1. ԴԵՂԻ ԱՆՎԱՆՈՒՄ**

Զաֆրիլա 2 մգ, դեղահատեր:

**2. ՈՐԱԿԱԿԱՆ ԵՎ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ԿԱԶՄ**

2.1 Ընդհանուր նկարագրություն

Դիենոգեստ

2.2. Որակական և քանակական կազմ

Յուրաքանչյուր դեղահատը պարունակում է 2 մգ միկրոնիզացված դիենոգեստ:

Օժանդակ նյութեր. յուրաքանչյուր դեղահատը պարունակում է 62,8 մգ լակտոզայի մոնոհիդրատ:

Օժանդակ նյութերի ամբողջական ցանկը տես 6.1 բաժնում:

**3. ԴԵՂԱԶԵՎ**

Դեղահատեր:

Սպիտակ կամ գրեթե սպիտակ, տափակ մակերևույթով, երիզով, 7 մմ տրամագծով, կլոր դեղահատ, որի մի կողմում առկա է «G93» փորագրությունը, իսկ մյուս կողմում՝ «RG» փորագրությունը:

**4. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄՆԵՐ**

**4.1 Ցուցումներ**

Զաֆրիլա դեղը ցուցված է էնդոմետրիոզի բուժման համար:

**4.2. Դեղաչափման կարգ և կիրառման ձև**

Դեղաչափման կարգ

Նախքան Զաֆրիլա դեղով բուժում սկսելը պետք է դադարեցնել հորմոնային հակաբեղմնավորման ցանկացած եղանակի կիրառումը:

Զաֆրիլա դեղի կիրառումը կարելի է սկսել դաշտանային ցիկլի ցանկացած օր: Անհրաժեշտ է ամեն օր՝ առանց ընդմիջման ընդունել Զաֆրիլա դեղի 1 դեղահատ՝ նախընտրելի է նույն ժամին: Անհրաժեշտության դեպքում դեղահատը կարելի է ընդունել ջրով: Դեղահատերը պետք է ընդունել անընդմեջ՝ անկախ հեշտոցային արյունահոսությունների առկայությունից: Մեկ տուփի մեջ առկա դեղահատերի ընդունումն ավարտելուց հետո պետք է սկսել հաջորդ տուփի դեղահատերի ընդունումը՝ չընդհատելով դեղի կիրառումը:

Դեղահատի ընդունումը բաց թողնելու և փսխման և/կամ փորլուծության դեպքում (եթե դա տեղի է ունենում դեղահատի ընդունումից հետո՝ 3-4 ժամերի ընթացքում) Զաֆրիլա դեղի արդյունավետությունը կարող է նվազել: Մեկ կամ մի քանի դեղահատերի ընդունումը բաց թողնելու դեպքում կինը հիշելուն պես պետք է ընդունի մեկ դեղահատ, իսկ հաջորդ օրը դեղահատը պետք է ընդունի սովորական ժամին: Փսխման կամ փորլուծության արդյունքում չներծծված դեղահատի փոխարեն նույնպես անհրաժեշտ է ընդունել մեկ դեղահատ:

Դեղի ընդունումը կապված չէ սննդի ընդունման հետ:

Դեղի կիրառման արդյունավետությունը և անվտանգությունն ապացուցվել են 15 ամսից ոչ ավելի տևողությամբ բուժման արդյունքում:

Պացիենտների հատուկ խմբեր

*Տարեց (65 տարեկանից բարձր) պացիենտներ*

Տարեց պացիենտների շրջանում դեղի կիրառման համապատասխան հիմքեր առկա չեն:

*Լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտներ*

Բուժման պահին կամ նախկինում լյարդի ծանր հիվանդությունների առկայության դեպքում Ջաֆրիլա դեղի կիրառումը հակացուցված է (տես 4.3 բաժինը):

*Երիկամային անբավարարություն ունեցող պացիենտներ*

Երիկամային անբավարարություն ունեցող պացիենտների համար դեղաչափի փոփոխման անհրաժեշտության վերաբերյալ տվյալներ առկա չեն:

*Երեխաներ և մինչև 18 տարեկան դեռահասներ*

Ջաֆրիլա դեղը ցուցված չէ աղջիկների շրջանում կիրառման համար՝ նախքան մենարխեի (առաջին դաշտանային ցիկլ) սկսվելը: Դիենոգեստի անվտանգությունը և արդյունավետությունը ցույց են տրվել կլինիկական փորձարկման արդյունքում՝ հաստատված կամ ենթադրյալ էնդոմետրիոզ ունեցող 111 դեռահաս (12-18 տարեկան) աղջիկների շրջանում 12 ամսից ավելի տևողությամբ՝ առանց ակտիվ հսկողության կիրառման դեպքում (տես 4.4 և 5.1 բաժինները):

Կիրառման

ձև

Դեղը նախատեսված է ներքին ընդունման համար:

**4.3. Հակացուցումներ**

Ջաֆրիլա դեղի կիրառումը հակացուցված է ստորև նշված վիճակներից որևէ մեկի առկայության դեպքում: Նշված հակացուցումները վերաբերում են բոլոր այն դեղերին, որոնք պարունակում են միայն գեստագենային բաղադրատարր: Եթե Ջաֆրիլա դեղի կիրառման դեպքում զարգանում է ստորև նշված վիճակներից որևէ մեկը, դեղի ընդունումը պետք է անհապաղ դադարեցնել.

- ակտիվ բաղադրատարրի կամ 6.1 բաժնում թվարկված օժանդակ նյութերից որևէ մեկի նկատմամբ գերզգայնություն,
- բուժման պահին երակային թրոմբոէմբոլիայի առկայություն,
- բուժման պահին կամ նախկինում սրտի և զարկերակների հիվանդությունների (օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտ, ինսուլտ, սրտի իշեմիկ հիվանդություն) առկայություն,
- շաքարային դիաբետ՝ անոթների ախտահարմամբ,
- բուժման պահին կամ նախկինում լյարդի ծանր հիվանդությունների առկայություն՝ լյարդի ֆունկցիոնալ ցուցանիշների կարգավորման բացակայության պայմաններում,
- բուժման պահին կամ նախկինում լյարդի ուռուցքների (բարորակ կամ չարորակ) առկայություն,
- հաստատված կամ ենթադրյալ հորմոնակախյալ չարորակ ուռուցքներ,
- անհայտ ծագմամբ հեշտոցային արյունահոսություններ,

- գալակտոզայի անտանելիություն, լակտազայի ամբողջական անբավարարություն, գլյուկոզա-գալակտոզայի մալաբսորբցիա,
- կիրառում աղջիկների շրջանում՝ նախքան մենարխեի սկսվելը,
- հղիություն և կրծքով կերակրման շրջան (տես 4.6 բաժինը):

#### **4.4 Կիրառման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ**

Նախքան Չաֆրիլա դեղի կիրառման մեկնարկը պետք է բացատրել հղիության առկայությունը: Չաֆրիլա դեղի կիրառման ընթացքում հակաբեղմնավորման անհրաժեշտության դեպքում պացիենտներին խորհուրդ է տրվում օգտագործել հակաբեղմնավորման ոչ հորմոնային (օրինակ՝ պատնեշային) եղանակներ:

Եթե բուժման պահին առկա է ստորն նշված վիճակներից որևէ մեկը կամ այն վատթարանում է, նախքան Չաֆրիլա դեղով բուժում մեկնարկելը կամ վերսկսելն անհրաժեշտ է իրականացնել օգուտ-ռիսկ հարաբերակցության անհատական գնահատում:

##### *Արյան շրջանառության խանգարում*

Միայն գեստագենային բաղադրատարր պարունակող դեղերի կիրառման և սրտամկանի ինֆարկտի կամ գլխուղեղի անոթների թրոմբոէմբոլիայի զարգացման ռիսկի բարձրացման միջև կապը հաստատելու համար համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների ընթացքում ստացված փաստերը եղել են անբավարար: Միրտ-անոթային դրվագների և գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման ռիսկն ամենայն հավանականությամբ կապված է բարձր տարիքի, զարկերակային գերճնշման և ծխելու հետ: Չարկերակային գերճնշում ունեցող կանանց շրջանում միայն գեստագենային բաղադրատարր պարունակող դեղի կիրառման ֆոնի վրա ինսուլտի զարգացման ռիսկը կարող է փոքր-ինչ բարձրանալ:

Որոշ փորձարկումների արդյունքում ցույց է տրվել միայն գեստագենային բաղադրատարր պարունակող դեղերի կիրառմամբ պայմանավորված երակային թրոմբոէմբոլիայի (խորանիստ երակների թրոմբոզ, թոքային զարկերակի էմբոլիա) զարգացման ռիսկի վիճակագրորեն ոչ նշանակալի բարձրացման հնարավորություն: Երակային թրոմբոէմբոլիայի զարգացման ռիսկի համընդհանուր ճանաչված գործոններից են՝ ընտանեկան համապատասխան պատմությունը (եղբոր, քրոջ կամ ծնողներից որևէ մեկի մոտ համեմատաբար վաղ տարիքում երակային թրոմբոէմբոլիայի առկայություն), տարիքը, ճարպակալումը, երկարատև անշարժությունը, լայնածավալ վիրաբուժական միջամտությունը կամ խոշոր վնասվածքը: Երկարատև անշարժության դեպքում (պլանավորված վիրահատության դեպքում՝ վիրահատությունից 4 շաբաթ առաջ) խորհուրդ է տրվում դադարեցնել Չաֆրիլա դեղի կիրառումը, և դեղի ընդունումը վերսկսել միայն շարժողական ակտիվության ամբողջական վերականգնումից 2 շաբաթ անց:

Հետծննդաբերական շրջանում պետք է նկատի ունենալ թրոմբոէմբոլիայի զարգացման բարձր ռիսկը: Չարկերակային կամ երակային թրոմբոզի ախտանիշների զարգացման կամ դրա կասկածի դեպքում դեղի կիրառումը պետք է անմիջապես դադարեցնել:

##### *Ուռուցքներ*

Համաճարակաբանական 54 հետազոտությունների մետա վերլուծությունը բացահայտել է փորձարկման պահին ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ՝ առավելապես էստրոգեն-պրոգեստագենային դեղեր ընդունող կանանց շրջանում կրծքագեղձի

քաղցկեղի զարգացման հարաբերական ռիսկի ( $Z\Omega=1,24$ ) ոչ մեծ բարձրացում: Այս բարձրացած ռիսկն աստիճանաբար անհետանում է ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորիչների կիրառման դադարեցումից հետո՝ 10 տարվա ընթացքում:

Քանի որ 40 տարեկանից ցածր կանանց շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղը հազվադեպ է հանդիպում, տվյալ պահին կամ անցյալում ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորիչներ ընդունած կանանց շրջանում նմանատիպ ախտորոշումների քանակի որոշակի ավելացման հավանականությունը մեծ չէ՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման ռիսկի ընդհանուր ցուցանիշի համեմատ:

Միայն պրոգնոստագեն պարունակող դեղեր ընդունող կանանց շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղի բացահայտման ռիսկը մեծությամբ հավանաբար համադրելի է ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորիչների կիրառման հետ կապակցված համապատասխան ռիսկի հետ: Սակայն, միայն պրոգնոստագենային բաղադրատարր պարունակող դեղերին վերաբերող փաստերը հիմնված են դրանք ընդունող կանանց՝ թվով ավելի փոքր պոպուլյացիաների վրա, և հետևաբար, ավելի պակաս համոզիչ են՝ ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորիչների վերաբերյալ տվյալների համեմատ:

Նշված փորձարկումների արդյունքում պատճառահետևանքային կապի վերաբերյալ ապացույցներ չեն ստացվել: Ռիսկի բարձրացման բացահայտված պատկերը կարող է լինել ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ ընդունող կանանց շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղի ավելի վաղ ախտորոշման արդյունք, ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչների կենսաբանական ազդեցություն կամ նշված երկու գործոնների համադրություն:

Հորմոնային հակաբեղմնավորիչներ ընդունող կանանց շրջանում կրծքագեղձի քաղցկեղն ախտորոշվում է ավելի վաղ կլինիկական փուլերում՝ նշված դեղերը երբեք չօգտագործած կանանց համեմատ:

Զաֆրիլա դեղի ակտիվ բաղադրատարրին նման հորմոնային նյութերի ընդունման ֆոնի վրա հազվադեպ նշվել են լյարդի բարորակ և ավելի հազվադեպ՝ չարորակ ուռուցքներ: Առանձին դեպքերում նշված ուռուցքները հանգեցրել են կյանքին սպառնացող ներորովայնային արյունահոսությունների առաջացմանը: Եթե Զաֆրիլա դեղն ընդունող կնոջ մոտ դիտվում են ուժեղ ցավեր որովայնի վերին հատվածում, լյարդի մեծացում կամ ներորովայնային արյունահոսության նշաններ, ապա տարբերակիչ ախտորոշման դեպքում պետք է նկատի ունենալ լյարդի ուռուցքի առկայության հավանականությունը:

#### *Արյունահոսությունների բնույթի փոփոխություն*

Կանանց մեծամասնության շրջանում Զաֆրիլա դեղի կիրառումը ազդում է դաշտանային արյունահոսությունների բնույթի վրա:

#### *Արգանդային ծանր արյունահոսություն*

Զաֆրիլա դեղի կիրառման ֆոնի վրա, օրինակ՝ արգանդի ադենոմիոզ կամ լեյոմիոմա ունեցող կանանց շրջանում, արգանդային արյունահոսությունները կարող են ուժեղանալ: Առատ և երկարատև արյունահոսությունները կարող են առաջացնել սակավարյունություն (որոշ դեպքերում՝ ծանր սակավարյունություն): Նման դեպքերում պետք է դիտարկել Զաֆրիլա դեղի կիրառումը դադարեցնելու հարցը:

## *Ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության փոփոխություն*

### *Դեռահաս աղջիկներ*

Դեռահասների (12-18 տարեկան) շրջանում Չաֆրիլլա դեղով բուժման 12 ամիսների ընթացքում դիտվել է գոտկային հատվածի (L2-L4) ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության իջեցում: Միջինում, ոսկրահյուսվածքի միներալային խտությունը բուժման ավարտին մոտ ելակետային մակարդակից նվազել է 1,2%-ով՝ 5%-ից մինչև 6%-ի միջակայքում (95% հավաստիության միջակայքը՝ -1,7% և -0,78%, n=103):

Դիենոգեստով բուժման ավարտից 6 ամիս անց ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության նվազած ցուցանիշներ ունեցողների ենթախմբում կրկնակի չափումը ցույց է տվել առողջացման միտում: Ելակետային մակարդակի համեմատ՝ միջին հարաբերական փոփոխությունը դիենոգեստով բուժման ավարտին եղել է -2,3%, իսկ դիենոգեստով բուժման ավարտից 6 ամիս անց եղել է -0,6%՝ -9%-ից մինչև 6%-ի միջակայքում (95% հավաստիության միջակայքը՝ -1,2%-ից մինչև 0,06% (n=60)):

Ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության իջեցումը հատուկ մտահոգություն է առաջացնում դեռահասային և բարձր դեռահասային տարիքում, քանի որ նշված տարիքը հատկապես կարևոր շրջան է ոսկորների աճի համար: Հայտնի չէ՝ արդյոք ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության իջեցումը նշված պոպուլյացիայի շրջանում ազդում է ոսկրային առավելագույն զանգվածի վրա, և արդյոք այն հետագայում բարձրացնում է կոտրվածքների ռիսկը:

### *Չափահասներ*

Օստեոպորոզի բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտների շրջանում Չաֆրիլլա դեղի կիրառումից առաջ անհրաժեշտ է մանրակրկիտորեն գնահատել օգուտ-ռիսկ հարաբերակցությունը, քանի որ 2 մգ դիենոգեստով բուժման ընթացքում էնդոգեն էստրոգենի մակարդակը չափավոր նվազում է: Ցանկացած տարիքի կնոջ համար կայցիումի և D վիտամինի ընդունումը կարևոր է՝ անկախ որոշակի սննդակարգին հետևելու կամ վիտամինային հավելումներ ընդունելու հանգամանքից:

### *Այլ վիճակներ*

Նախկինում դեպրեսիա ունեցած պացիենտներն ուշադիր հսկողության կարիք ունեն: Եթե դեպրեսիայի կրկնությունը լուրջ բնույթ է կրում, ապա դեղի կիրառումը պետք է դադարեցնել:

Դիենոգեստոն ամենայն հավանականությամբ չի ազդում նորմալ զարկերակային ճնշում ունեցող կանանց զարկերակային ճնշման վրա: Սակայն, եթե Չաֆրիլլա դեղի կիրառման ֆոնի վրա ի հայտ է գալիս կլինիկորեն նշանակալի զարկերակային կայուն գերճնշում, խորհուրդ է տրվում դադարեցնել դեղի կիրառումը և նշանակել հակազերճնշումային բուժում:

Առաջին անգամ հղիության ընթացքում կամ նախկինում սեռական հորմոնների կիրառման ֆոնի վրա ի հայտ եկած լեղականգային դեղնախտի և/կամ լեղականգային քորի կրկնության դեպքում Չաֆրիլլա դեղի կիրառումը պետք է դադարեցնել:

Դիենոգեստը կարող է ոչ նշանակալի ազդեցություն թողնել ծայրամասային ինսուլինակայունության և գլյուկոզայի նկատմամբ տանեթիոլային վրա: Շաքարային դիաբետ ունեցող կանայք, հատկապես՝ նախկինում հղիության ընթացքում դիաբետի առկայության դեպքում, Չաֆրիլլա դեղի ընդունման ընթացքում ուշադիր հսկողության կարիք ունեն:

Որոշ դեպքերում հնարավոր է խլոազմայի առաջացում, հատկապես՝ հղիության ընթացքում խլոազմա ունեցած կանանց շրջանում: Խլոազմայի զարգացման հակվածությունն ունեցող կանանց խորհուրդ է տրվում Ջաֆրիլա դեղի ընդունման ընթացքում խուսափել արևի կամ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությունից:

Ջաֆրիլա դեղի ընդունման ընթացքում ձվարաններում կարող են ի հայտ գալ *գերիշխող ֆոլիկուլներ* (հաճախ այսպես կոչված՝ ձվարանների ֆունկցիոնալ կիստաներ): Մեծամասամբ նման ֆոլիկուլների առկայությունը կրում է անախտանիշ բնույթ, չնայած, որոշները կարող են ուղեկցվել ցավով կոնքի շրջանում:

#### *Բուժզննություն*

Ջաֆրիլա դեղի ընդունումը մեկնարկելուց կամ վերսկսելուց առաջ անհրաժեշտ է մանրամասն ծանոթանալ պացիենտի հիվանդության պատմության հետ և իրականացնել ֆիզիկական ու գինեկոլոգիական զննություն: Նշված զննությունների հաճախականությունը և բնույթը պետք է հիմնված լինեն բժշկական պրակտիկայի գործող նորմերի վրա՝ անհրաժեշտության դեպքում (սակայն ոչ հազվադեպ, քան 3-6 ամիսը մեկ անգամ) հաշվի առնելով յուրաքանչյուր պացիենտի անհատական առանձնահատկությունները, և պետք է ներառեն զարկերակային ճնշման չափումներ, կրծքագեղձերի, որովայնային խոռոչի օրգանների և կոնքային օրգանների վիճակի զննահատում, այդ թվում՝ արգանդի վզիկի էպիթելի բջջաբանական հետազոտություն:

#### *Այս դեղը պարունակում է լակտոզա:*

Ջաֆրիլա դեղի յուրաքանչյուր դեղահատը պարունակում է 62,8 մգ լակտոզայի մոնոհիդրատ: Հազվադեպ ժառանգական խանգարումներ (օրինակ՝ լակտոզայի անտանելիություն, լակտազայի բացարձակ անբավարարություն կամ գլյուկոզ-գալակտոզայի մալաբսորբցիա) ունեցող պացիենտները, որոնք հետևում են լակտոզա չպարունակող սննդակարգի, պետք է հաշվի առնեն Ջաֆրիլա դեղի բաղադրության մեջ առկա լակտոզայի քանակը:

#### **4.5 Փոխազդեցություններն այլ դեղերի հետ կամ այլ բնույթի փոխազդեցություններ**

Ծանոթագրություն. հնարավոր փոխազդեցությունների բացահայտման համար պետք է նաև ծանոթանալ զուգահեռ օգտագործվող դեղերի կիրառման վերաբերյալ տեղեկությունների հետ:

#### *Այլ դեղերի ազդեցությունը Ջաֆրիլա դեղի վրա*

Գեստագենները, այդ թվում՝ դիենոգեստր, նյութափոխանակվում են առավելապես P450 3A4 ցիտոքրոմային համակարգի՝ ադիների լորձաթաղանթում և լյարդում տեղակայված իզոֆերմենտների (CYP3A4) մասնակցությամբ: Հետևաբար, CYP3A4 իզոֆերմենտների խթանիչները կամ արգելակիչները կարող են ազդել գեստագենային դեղերի մետաբոլիզմի վրա:

Մեռական հորմոնների արտազատման՝ ֆերմենտների խթանմամբ պայմանավորված ուժեղացումը կարող է նվազեցնել Ջաֆրիլա դեղի բուժական ազդեցությունը, ինչպես նաև՝ առաջացնել կողմնակի ազդեցություններ, օրինակ՝ արգանդային արյունահոսությունների բնույթի փոփոխություն:

Մեռական հորմոնների արտազատման՝ ֆերմենտների արգելակմամբ պայմանավորված նվազեցումը կարող է մեծացնել դիենոգեստի էքսպոզիցիան և առաջացնել կողմնակի ազդեցություններ:

*Մեռական հորմոնների արտազատումն ուժեղացնող դեղեր (արդյունավետության իջեցում ֆերմենտների խթանման միջոցով)*

Ֆենիտոին, բարբիտուրատներ, պրիմիդոն, կարբամազեպին, ռիֆամպիցին և հնարավոր է նաև օքսկարբազեպին, տոպիրամատ, ֆելբամատ, գրիզեոֆուլվին, ինչպես նաև ծակոտկեն սրոհունդ պարունակող դեղեր:

Որպես կանոն, ֆերմենտների խթանում դիտվում է բուժումը սկսելուց մի քանի օր անց: Առավելագույն խթանումը դիտվում է մի քանի շաբաթ անց, որը հետագայում՝ բուժումը դադարեցնելուց հետո՝ 4 շաբաթների ընթացքում կարող է պահպանվել:

CYP3A4 իզոֆերմենտի խթանիչ ռիֆամպիցինի ազդեցությունն ուսումնասիրվել է հետդաշտանադադարային փուլում գտնվող առողջ կանանց շրջանում: Էստրադիոլ վալերիատ/դիենոգեստ պարունակող դեղահատերի և ռիֆամպիցինի միաժամանակյա կիրառման դեպքում դիտվել է դիենոգեստի և էստրադիոլի հավասարակշռային կոնցենտրացիայի ու համակարգային էքսպոզիցիայի էական նվազում:  $AUC_{0-24}$  մեծությամբ որոշվող հավասարակշռային կոնցենտրացիայի դեպքում դիենոգեստի ու էստրադիոլի համակարգային էքսպոզիցիան նվազել է համապատասխանաբար՝ 83%-ով և 44%-ով:

*Մեռական հորմոնների արտազատման վրա փոփոխական ազդեցություն ցուցաբերող դեղեր*

Մեռական հորմոնների հետ միաժամանակյա կիրառման դեպքում մարդու իմունիտետի անբավարարության վիրուսի (ՄԻՄՎ) և հեպատիտ C-ի բուժման նպատակով կիրառվող շատ դեղեր և հետադարձ տրանսկրիպտազայի ոչ նուկլեոզիդային արգելակիչները կարող են բարձրացնել կամ իջեցնել պրոգեստինների կոնցենտրացիան արյան պլազմայում: Որոշ դեպքերում նման փոփոխությունները կարող են լինել կլինիկորեն նշանակալի:

*Մեռական հորմոնների արտազատումը նվազեցնող դեղեր (ֆերմենտների արգելակիչներ)*

Դիենոգեստը P450 (CYP) 3A4 ցիտոքրոմի ֆերմենտների սուբստրատ է:

CYP3A4 իզոֆերմենտի հզոր և չափավոր արգելակիչները, օրինակ՝ ազոլային հակասնկային դեղերը (իտրակոնազոլ, վորիկոնազոլ, ֆլուկոնազոլ), վերապամիլը, մակրոլիդները (կլարիթրոմիցին, էրիթրոմիցին), դիլթիազեմը և թուրինջի (գրեյպֆրուտ) հյութը, կարող են բարձրացնել գեստագենների կոնցենտրացիաներն արյան պլազմայում:

CYP3A4 իզոֆերմենտի արգելակիչների (կետոկոնազոլ, էրիթրոմիցին) ազդեցության ուսումնասիրությանն ուղղված մի փորձարկման շրջանակում էստրադիոլ վալերիատի և դիենոգեստի հավասարակշռային կոնցենտրացիաներն արյան պլազմայում եղել են բարձրացած: Հզոր արգելակիչ կետոկոնազոլի հետ դիենոգեստի միաժամանակյա կիրառման արդյունքում  $AUC_{0-24}$ -ը բարձրացել է 2,86 անգամ՝ դիենոգեստի հավասարակշռային կոնցենտրացիայի դեպքում: CYP3A4 իզոֆերմենտի չափավոր արգելակիչ էրիթրոմիցինի և դիենոգեստի միաժամանակյա կիրառման արդյունքում  $AUC_{0-24}$ -ը բարձրացել է 1,62 անգամ՝ դիենոգեստի հավասարակշռային կոնցենտրացիայի դեպքում: Նշված փոխազդեցությունների կլինիկական նշանակությունը հայտնի չէ:

*Դիենոգեստի ազդեցությունն այլ դեղերի վրա*

*In vitro* պայմաններում արգելակման հետազոտությունների տվյալների համաձայն՝ P450 ցիտոքրոմային համակարգի ֆերմենտների միջոցով նյութափոխանակվող այլ դեղերի և Չաֆրիլլա դեղի միջև կլինիկորեն նշանակալի փոխազդեցությունը քիչ հավանական է:

*Փոխազդեցություն սննդամթերքի հետ*

Ճարպերի բարձր պարունակությամբ սննդի ընդունումը չի ազդել Չաֆրիլլա դեղի կենսամատչելիության վրա:

*Այլ փոխազդեցություններ*

Գետազենների կիրառումը կարող է ազդել որոշ լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքների, այդ թվում՝ լյարդի, վահանաձև գեղձի, մակերիկամների և երիկամների ֆունկցիայի կենսաքիմիական ցուցանիշների, սպիտակուցների (կրիչներ) (օրինակ՝ ճարպերի/ճարպասպիտակուցների ֆրակցիաներ) պլազմային կոնցենտրացիաների, ածխաջրային փոխանակության ցուցանիշների և մակարդելիոլոյան ու ֆիբրինոլիզի ցուցանիշների վրա: Փոփոխությունները սովորաբար պահպանվում են նորմայի սահմաններում:

#### **4.6. Վերարտադրողականություն, հղիություն և կրծքով կերակրման շրջան**

*Հղիություն*

Հղի կանանց շրջանում դիենոգեստի կիրառման փորձը շատ սահմանափակ է: Կենդանիների շրջանում իրականացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալները չեն բացահայտել վերարտադրողական թունայնություն, զենաթունայնություն և քաղցկեղածին ազդեցություն: Սակայն, Չաֆրիլլա դեղը չի կարելի նշանակել հղի կանանց՝ հաշվի առնելով, որ հղիության ընթացքում էնդոմետրիոզի բուժման անհրաժեշտություն չկա:

*Կրծքով կերակրման շրջան*

Խորհուրդ չի տրվում Չաֆրիլլա դեղը կիրառել կրծքով կերակրման շրջանում, քանի որ կենդանիների վրա իրականացված հետազոտությունների արդյունքում հաստատվել է, որ դիենոգեստն արտազատվում է կրծքի կաթի միջոցով: Կրծքով կերակրելը դադարեցնելու կամ Չաֆրիլլա դեղով բուժումը դադարեցնելու որոշումը պետք է կայացնել՝ հաշվի առնելով երեխայի համար կրծքով կերակրման օգուտի և կնոջ համար բուժումից ակնկալվող օգուտի հարաբերակցությունը:

*Վերարտադրողականություն*

Առկա տվյալները վկայում են այն մասին, որ Չաֆրիլլա դեղի կիրառման դեպքում կանանց մեծամասնության շրջանում ձվազատումն ընկճվում է: Այնուամենայնիվ, Չաֆրիլլան հակաբեղմնավորիչ դեղ չէ:

Հակաբեղմնավորման անհրաժեշտության դեպքում պացիենտներին խորհուրդ է տրվում կիրառել հակաբեղմնավորման ոչ հորմոնային մեթոդներ (տես 4.2 բաժինը):

Չաֆրիլլա դեղի հակաբեղմնավորիչ արդյունավետության ուսումնասիրության փորձարկումներ չեն իրականացվել, սակայն 20 կանանց մասնակցությամբ փորձարկման արդյունքում ցույց է տրվել, որ դիենոգեստի 2 մգ դեղաչափը բուժման մեկնարկից 1 ամիս անց ընկճում է ձվազատումը:

Առկա տվյալները վկայում են այն մասին, որ դաշտանային ցիկլը կարգավորվում է Չաֆրիլլա դեղի կիրառման դադարեցումից հետո՝ 2 ամսվա ընթացքում:



Արտարգանդային հղիության զարգացման հավանականությունը բարձր է հակաբեղմնավորման նպատակով միայն գեստագենային բաղադրատարր պարունակող դեղեր ընդունող կանանց շրջանում՝ ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորիչներ ընդունող կանանց համեմատ: Այսպիսով, նախկինում արտարգանդային հղիություն կամ արգանդային փողերի անանցանելիություն ունեցած կանանց բուժումը Ջաֆրիլա դեղով պետք է սկսել միայն օգուտ/ոխակ հարաբերակցության մանրակրկիտ գնահատումից հետո:

Քանի որ Ջաֆրիլա դեղը պարունակում է միայն գեստագենային բաղադրատարր, կարելի է ենթադրել, որ միայն գեստագեն պարունակող դեղերի համար հաստատված հատուկ հրահանգները և նախազգուշացումները վերաբերում են նաև Ջաֆրիլա դեղին, չնայած դիենոգեստի կլինիկական փորձարկումներում ոչ բոլոր նախազգուշացումներն են հաստատվել:

#### **4.7. Ազդեցությունը փոխադրամիջոցներ վարելու և սարքավորումների հետ աշխատելու կարողությունների վրա**

Ջաֆրիլա դեղը բացասաբար չի ազդում փոխադրամիջոցներ վարելու և սարքավորումների հետ աշխատելու կարողությունների վրա: Այնուամենայնիվ, ադապտացիայի փուլում (Ջաֆրիլա դեղի կիրառման առաջին 3 ամիսների ընթացքում) ուշադրության կենտրոնացման խանգարումներ ունեցող կանայք պետք է դրսևորեն զգուշություն:

#### **4.8 Կողմնակի ազդեցություններ**

Կողմնակի ազդեցություններն առավել հաճախ ի հայտ են գալիս Ջաֆրիլա դեղի կիրառման առաջին ամիսների ընթացքում, և հետագայում դրանց քանակը նվազում է: 2 մգ դեղաչափով դիենոգեստի կիրառման ընթացքում առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցություններն են՝ գլխացավը (9%), կրծքագեղձերում անհանգստության զգացողությունը (5,4%), տրամադրության անկումը (5,1%) և ակնեն (5,1%):

Նաև, 2 մգ դիենոգեստի դեղահատեր ընդունող պացիենտների մեծ մասը նշել է դաշտանային արյունահոսությունների բնույթի փոփոխության մասին: Դաշտանային արյունահոսությունների բնույթը կանոնավոր գնահատվել է պացիենտների օրագրի կիրառման միջոցով և վերլուծվել է՝ օգտագործելով ԱՀԿ-ի կողմից երաշխավորված 90-օրյա ռեֆերենտ ժամանակահատվածի մեթոդը:

2 մգ դիենոգեստի դեղահատերով բուժման առաջին 90 օրերի ընթացքում դիտվել են դաշտանային արյունահոսությունների բնույթի հետևյալ փոփոխությունները (n=290, 100%). դաշտանի բացակայություն (ամենորեա) (1,7%), ոչ հաճախակի արյունահոսություններ (27,2%), հաճախակի արյունահոսություններ (13,4%), անկանոն արյունահոսություններ (35,2%), երկարատև արյունահոսություն (38,3%), նորմալ արյունահոսություն, այսինքն՝ վերոնշյալ կատեգորիաներից ոչ մեկը (19,7%): Չորրորդ հսկիչ փուլի ընթացքում դիտվել են դաշտանային արյունահոսությունների բնույթի հետևյալ փոփոխությունները (n=149, 100%). դաշտանի բացակայություն (ամենորեա) (28,2%), ոչ հաճախակի արյունահոսություններ (24,2%), հաճախակի արյունահոսություններ (2,7%), անկանոն արյունահոսություններ (21,5%), երկարատև արյունահոսություն (4%), նորմալ արյունահոսություն, այսինքն՝ վերոնշյալ կատեգորիաներից ոչ մեկը (22,8%): Պացիենտները դաշտանային

արյունահոսությունների բնույթի փոփոխության մասին հայտնել են միայն որպես կողմնակի ազդեցություն (տես կողմնակի ազդեցությունների աղյուսակը):

Աղյուսակում կողմնակի ազդեցությունների ցանկը ներկայացված է ըստ օրգան-համակարգերի դասերի: Հաճախականության յուրաքանչյուր խմբում կողմնակի ազդեցությունները ներկայացված են ըստ հանդիպման հաճախականության նվազման: Հաճախականությունը որոշվում է հետևյալ կերպ. հաճախ ( $\geq 1/100$ , սակայն  $< 1/10$ ) և ոչ հաճախ ( $\geq 1/1000$ , սակայն  $< 1/100$ ):

Կողմնակի ազդեցությունների հանդիպման հաճախականությունը հիմնված է 332 պացիենտ (100%) ներգրավող 4 կլինիկական փորձարկումների միասնական տվյալների վրա:

**Աղյուսակ.** *Կլինիկական փորձարկումների ընթացքում կանանց շրջանում դիտարկված կողմնակի ազդեցություններ*

Օրգան-համակարգային դաս	Հաճախ	Ոչ հաճախ
Արյան և ավշային համակարգի խանգարումներ		Սակավարյունություն
Մետաբոլիզմի և սնուցման խանգարումներ	Մարմնի քաշի ավելացում	Մարմնի քաշի նվազում, ախորժակի բարձրացում:
Հոգեկան խանգարումներ	Ընկճված տրամադրություն, քնի խանգարում (այդ թվում՝ անքնություն), նյարդայնություն, լիբիդոյի կորուստ, տրամադրության փոփոխություն:	Տագնապ, դեպրեսիա, տրամադրության տատանումներ:
Նյարդային համակարգի խանգարումներ	Գլխացավ, միգրեն:	Վեգետատիվ նյարդային համակարգի խանգարում, ուշադրության խանգարում:
Աչքի խանգարումներ		Աչքերի չորության զգացողություն:
Ականջի և ներքին ականջի խանգարում		Աղմուկ ականջներում:
Սրտի խանգարումներ		Արյան շրջանառության չճշտված խանգարում, սրտխփոցի

		զգացողություն:
Անոթային խանգարումներ		Զարկերակային գերճնշում:
Շնչական համակարգի, կրծքավանդակի և միջնորմային օրգանների խանգարումներ		Հնոց:
Ստամոքս-աղիքային խանգարումներ	Սրտխառնոց, ցավ որովայնում (այդ թվում՝ որովայնի ստորին և վերին հատվածներում), մետեորիզմ, որովայնի փքվածություն, փսխում:	Փորլուծություն, փորկապություն, անհանգստություն որովայնի շրջանում, ստամոքս-աղիքային ուղու բորբոքային հիվանդություններ, լնդերի բորբոքում (գինգիվիտ):
Մաշկի և ենթամաշկային հյուսվածքների խանգարումներ	Ակնե, մազաթափություն (ալոպեցիա):	Մաշկի չորություն, գերքրտնարտադրություն, քոր, մազերի աճի շեղումներ, (այդ թվում՝ հիրսուտիզմ, հիպերտրիխոզ և օնիխոկլազիա), թեփոտություն, դերմատիտ, լուսազգայնության ռեակցիաներ, պիգմենտացիայի խանգարում:
Կմախք-մկանային և շարակցական հյուսվածքի խանգարումներ	Ցավ գոտկատեղում:	Ոսկրային ցավ, մկանային կծկանքներ, ցավ վերջույթներում, ծանրության զգացողություն վերջույթներում:
Երիկամների և միզուղիների խանգարումներ		Միզուղիների վարակներ (այդ թվում՝ միզապարկի բորբոքում):
Վերարտադրողական համակարգի և	Կրծքագեղձերում անհանգստության զգացողություն (այդ թվում՝	Հեշտոցի կանդիդոզ, հեշտոցի և վուլվայի

կրծքագեղձի խանգարումներ	կրծքագեղձերի մեծացում և ցավ կրծքագեղձերում), ձվարանի կիստա (այդ թվում՝ հեմոռագիկ կիստա), «տոթի» զգացողություն, արգանդային արյունահոսություններ/արյունահոսություններ հեշտոցից (այդ թվում՝ արյունային «քսող» արտադրություն, միջդաշտանային արյունահոսություն (մետրոռագիա), առատ դաշտան (մենոռագիա), անկանոն արյունահոսություններ), դաշտանի բացակայություն (ամենորեա):	շրջանում չորություն (լորձաթաղանթի չորություն), արտադրություն սեռական ուղիներից, ցավ կոնքի շրջանում, ատրոֆիկ վուլվովագինիտ, ֆիբրոզ-կիստոզային մաստոպաթիա, կրծքագեղձերի պնդացում:
Ընդհանուր խանգարումներ և փոփոխություններ կիրառման տեղում	Ասթենիկ վիճակներ (այդ թվում՝ հոգնածություն, ասթենիա և սկարություն), դյուրագրգռելիություն:	Այտուց (այդ թվում՝ դեմքի այտուց):

**Կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ հաղորդում**

Հետզբանցումային փուլում կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին հաղորդելը կարևոր է: Դա հնարավորություն է տալիս շարունակաբար գնահատել դեղի կիրառմամբ պայմանավորված ռիսկերի և ակնկալվող օգուտի հարաբերակցությունը: Առողջապահության համակարգի մասնագետները կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին կարող են առցանց հաղորդել ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն՝ [www.pharm.am](http://www.pharm.am) հղումով կամ զանգահարել թեժ գիծ. հեռախոսահամարներ (+374 10) 20 05 05 և (+374 96) 22 05 05:

**4.9. Գերդեղաչափում**

Գերդեղաչափման դեպքում լուրջ խանգարումների վերաբերյալ հաղորդումներ չեն եղել: Դիենոգեստի սուր թունայնության ուսումնասիրության փորձարկումներում մի քանի օրական դեղաչափերի պատահական ընդունման դեպքում սուր կողմնակի ազդեցությունների զարգացման ռիսկ չի բացահայտվել: Դիենոգեստի 20-30 մգ օրական դեղաչափերի (Չաֆրիլլա դեղի թույլատրված դեղաչափերը 10-15 անգամ գերազանցող դեղաչափեր) ավելի քան 24 շաբաթ տևողությամբ կիրառումը եղել է լավ տանելի:

Գերդեղաչափման դեպքում կարող են դիտվել հետևյալ ախտանիշները. սրտխառնոց, փսխում, արյունային «քսող» արտադրություն, միջդաշտանային արյունահոսություն (մետրոռագիա): Հատուկ հակաթույն առկա չէ: Գերդեղաչափման դեպքում պետք է իրականացնել ախտանիշային բուժում:

**5. ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ**

**5.1 Դեղադինամիկա**

**Դեղաբուժական խումբ**

Սեռական հորմոններ և սեռական համակարգի մոդուլատորներ: Պրոգեստագեններ: Պրեգնադիենի ածանցյալներ: Դիենոգեստ:

## Անատոմիական-բուժական-քիմիական ծածկագիր

G03DB08

### 5.1.1 Ազդեցության մեխանիզմ

Դիենոգեստն ազդում է էնդոմետրիոզի վրա՝ նվազեցնելով ձվարանների կողմից էստրոգենների արտադրությունը և դրանց կոնցենտրացիաներն արյան պլազմայում, ինչի արդյունքում ընկճվում է էստրոգենների սնուցող ազդեցությունն էուտոպիկ և էկտոպիկ էնդոմետրիումի վրա:

Երկարատև կիրառման դեպքում դիենոգեստն առաջացնում է էնդոմետրիումի հյուսվածքի նախնական դեցիդուալիզացիա, որից հետո առաջանում է էնդոմետրիոզային օջախների սնուցման խանգարում: Ամենայն հավանականությամբ, իմունոլոգիական և հակաանգիոգենային լրացուցիչ հասկությունները նպաստում են դիենոգեստի՝ բջիջների պրոլիֆերացիան ընկճող ազդեցությանը:

### 5.1.2 Դեղադինամիկական ազդեցություններ

Դիենոգեստը նորտեստոստերոնի ածանցյալ է՝ օժտված հակաանդրոգենային ակտիվությամբ, որը կազմում է ցիպրոտերոն ագեստատի ակտիվության մոտ մեկ երրորդ մասը: Դիենոգեստը, պրոգեստերոնի նկատմամբ ունենալով միայն 10% հարաբերական խնամակցություն, կապվում է մարդու արգանդի պրոգեստերոնային ընկալիչների հետ: Չնայած պրոգեստերոնային ընկալիչների նկատմամբ ցածր խնամակցությանը, *in vivo* պայմաններում դիենոգեստը ցուցաբերում է հզոր պրոգեստատիկ ազդեցություն: *In vivo* պայմաններում դիենոգեստն օժտված չէ էական անդրոգենային, միներալակորտիկոիդային կամ գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվությամբ:

### 5.1.3 Կլինիկական արդյունավետություն և անվտանգություն

198 պացիենտների ներգրավմամբ և 3 ամիս տևողությամբ կլինիկական փորձարկման արդյունքում բացահայտվել է 2 մգ դիենոգեստի առավելությունը՝ պլացեբոյի համեմատ, կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավի առումով: Կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավը գնահատվել է վիզուալ անալոգիայի սանդղակով (0-100 մմ): Բուժումից 3 ամիս անց ցույց է տրվել վիճակագրորեն նշանակալի տարբերության առկայություն դիենոգեստի և պլացեբոյի միջև ( $\Delta=12,3$  մմ, 95% հավաստիության միջակայքը՝ 6,4 - 18,1,  $p<0,0001$ ), ինչպես նաև՝ ցավի կլինիկորեն նշանակալի մեղմացում՝ էլակետային ցուցանիշների համեմատ (միջին արժեքը՝ 27,4 մմ  $\pm$  22,9):

Բուժումից 3 ամիս անց կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավի ինտենսիվության՝ 50 և ավելի բարձր տոկոսով մեղմացում՝ առանց ցավազրկողների ընդունման անհրաժեշտության համապատասխան մեծացման, ապահովվել է պացիենտների 37,3%-ի շրջանում (պլացեբոյի 19,8%-ի համեմատ), կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավի՝ 75 և ավելի բարձր տոկոսով մեղմացում՝ առանց ցավազրկողների ընդունման անհրաժեշտության համապատասխան մեծացման, ապահովվել է պացիենտների 18%-ի շրջանում (պլացեբոյի 7,3%-ի համեմատ):

Նշված պլացեբո-հսկվող փորձարկման երկարացված բաց փուլում երկարատև (15 ամիս) բուժման դեպքում ստացվել են կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավի երկարաժամկետ մեղմացման ապացույցներ (2 մգ

դիենոգեստով բուժման փուլի ավարտին ցավի ինտենսիվության մեղմացման միջին ցուցանիշը կազմել է 43,2±21,7 մմ):

Բացի այդ, էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավի բուժման նպատակով 2 մգ դիենոգեստի կիրառման արդյունավետությունը ցույց է տրվել 6-ամսյա փորձարկման ընթացքում, որտեղ 2 մգ դիենոգեստի (ընդունել են 120 պացիենտ) արդյունավետությունը համեմատվել է գոնադատրոպին ռիլիզինգ հորմոնի ազոնիստ լեյկոպրոբեղին ացետատի արդյունավետության հետ: Կոնքի շրջանում էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավը գնահատվել է վիզուալ անալոգիայի սանդղակով (0-100 մմ): Ելակետային ցուցանիշների համեմատ՝ ցավի կլինիկորեն նշանակալի մեղմացում դիտվել է երկու խմբերում (2 մգ դիենոգեստի խմբում՝ 47,5±28,8 մմ և լեյկոպրոբեղին ացետատի խմբում՝ 46±24,8 մմ): Ցույց է տրվել 2 դիենոգեստի ոչ պակաս արդյունավետությունը լեյկոպրոբեղին ացետատի համեմատ ( $p < 0,0001$ )՝ հիմք ընդունելով նախապես որոշված ոչ պակաս արդյունավետության՝ 15 մմ մակարդակը: Օրական 2 մգ դիենոգեստ ընդունող՝ ընդհանուր առմամբ 252 պացիենտի ներգրավմամբ երեք փորձարկումների արդյունքում ցույց է տրվել էնդոմետրոիդային օջախների էական փոքրացում բուժումից 6 ամիս անց:

Ռանդոմիզացված կրկնակի կույր փորձարկման գուգահեռ խմբերում (յուրաքանչյուր խմբում  $n=20-23$ ) առավելագույնը 72 օրերի ընթացքում ուսումնասիրվել է դիենոգեստի 4 դեղաչափերի (օրական 0,5 մգ, 1 մգ, 2 մգ և 3 մգ) դեղադինամիկական ազդեցությունները: Ձվազատում դիտվել է դիենոգեստի 0,5 մգ և 1 մգ դեղաչափերի խմբերում՝ կանանց համապատասխանաբար 14%-ի և 4%-ի շրջանում: Դիենոգեստի 2 մգ և 3 մգ դեղաչափերի խմբերում ձվազատում չի գրանցվել: 2 մգ դեղաչափի խմբում դեղի կիրառումը դադարեցնելուց հետո՝ 5 շաբաթների ընթացքում ձվազատումը հաստատվել է կանանց 80%-ի շրջանում: Առավել խոշոր փորձարկումներում դիենոգեստի հակաբեղմնավորիչ ազդեցությունը չի ուսումնասիրվել:

#### *Անվտանգության վերաբերյալ տվյալներ*

2 մգ դիենոգեստով բուժման դեպքում էնդոգեն էստրոգենի արտադրությունը չափավոր ընկճվում է:

2 մգ դիենոգեստ ընդունող պացիենտների շրջանում ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության և կոտրվածքների ռիսկի վերաբերյալ երկարաժամկետ փորձարկումների տվյալներն այս պահին անհասանելի են: Ոսկրահյուսվածքի միներալային խտությունը գնահատվել է 21 չափահաս պացիենտների շրջանում՝ 2 մգ դիենոգեստով բուժումից առաջ և դրանից 6 ամիս անց, ընդ որում, ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության միջին ցուցանիշի նվազում չի նշվել: Նույն ժամանակահատվածով լեյկոպրոբեղին ացետատ ընդունող 20 պացիենտի շրջանում գրանցվել է ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության՝ միջինում 4,04% ± 4,84-ով նվազում (խմբերի միջև տարբերությունը = 4,29%; 95% հավաստիության միջակայքը՝ 1,93–6,66,  $p < 0,0003$ ):

2 մգ դիենոգեստի՝ մինչև 15 ամիս տևողությամբ կիրառման դեպքում ստանդարտ լաբորատոր ցուցանիշների, այդ թվում՝ արյան ընդհանուր և կենսաքիմիական ցուցանիշների, «յարդային» ֆերմենտների, ճարպերի և գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի էական շեղումներ չեն նշվել:

#### *5.1.4 Երեխաներ*

Էնդոմետրիոզի ախտանիշների (ցավ կոնքի շրջանում, ցավոտ դաշտան (դիսմենոռեա), ցավոտ սեռական ակտ (դիսպարեունիա)) բուժման նպատակով դեռահասների շրջանում 2 մգ դիենոգեստի արդյունավետությունն ուսումնասիրվել է 12 ամիս տևողությամբ և 111 դեռահաս աղջիկների (առաջին դաշտանային ցիկլն ունեցած 12-18 տարեկան աղջիկներ) ներգրավմամբ փորձարկման ընթացքում:

12 ամիս տևողությամբ և 103 դեռահաս աղջիկների ներգրավմամբ փորձարկման արդյունքում ողնաշարի գոտկային հատվածի (L2-L4) ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության հարաբերական միջին փոփոխությունը՝ ելակետային ցուցանիշների համեմատ, կազմել է -1,2%: Ոսկրահյուսվածքի ցածր միներալային խտություն ունեցող պացիենտների ենթախմբում դիենոգեստով բուժման ավարտից 6 ամիս անց իրականացվել է ևս մեկ չափում, որը ցույց է տվել ոսկրահյուսվածքի միներալային խտության բարձրացում՝ մինչև -0,6%:

## **5.2 Դեղակիներտիկա**

### **5.2.1 Ներծծում**

Ներքին ընդունումից հետո դիենոգեստն արագորեն և գործնականում ամբողջովին ներծծվում է: Արյան պլազմայում առավելագույն՝ 47 նգ/մլ կոնցենտրացիան հասնում է միանվագ ներքին ընդունումից մոտ 1,5 ժամ անց: Կենսամատչելիությունը կազմում է մոտավորապես 91%: 1-8 մգ դեղաչափերի դեպքում դիենոգեստի դեղակիներտիկան բնորոշվում է դեղաչափակախախտությամբ:

### **5.2.2 Բաշխում**

Դիենոգեստը կապվում է շիճուկային ալբումինի հետ և չի կապվում սեռական հորմոնները կապող գլոբուլինի, ինչպես նաև՝ կորտիկոստերոիդները կապող գլոբուլինի հետ: Արյան պլազմայում դեղի ընդհանուր կոնցենտրացիայի 10%-ը ազատ ստերոիդի ձևով է, մինչդեռ մոտ 90%-ը ոչ սպեցիֆիկորեն կապված է ալբումինի հետ:

Դիենոգեստի բաշխման ենթադրյալ ծավալը (Vd/F) կազմում է 40 լիտր:

### **5.2.3 Կենսափոխակերպում**

Դիենոգեստը առավելապես հիդրօքսիլացման ուղիով և համարյա ամբողջությամբ նյութափոխանակվում է՝ առաջացնելով գործնականում ոչ ակտիվ մի քանի մետաբոլիտ: *in vitro* և *in vivo* հետազոտությունների արդյունքների համաձայն՝ դիենոգեստի նյութափոխանակությանը մասնակցող հիմնական ֆերմենտը CYP3A4-ը է: Մետաբոլիտներն արտազատվում են շատ արագ, հետևաբար արյան պլազմայում գերակշռող ֆրակցիան անփոփոխ դիենոգեստն է:

Արյան պլազմայից նյութափոխանակային արտազատման արագությունը (Cl/F) բոլորում կազմում է 64 մլ:

### **5.2.4 Արտազատում**

Դիենոգեստի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում նվազում է երկու փուլով: Սահմանային փուլում արտազատման կիսափուլը մոտավորապես 9-10 ժամ է: 0,1 մգ/կգ դեղաչափով ներքին ընդունումից հետո դիենոգեստը մետաբոլիտների ձևով արտազատվում է երիկամների և աղիների միջոցով՝ մոտավորապես 1:3 հարաբերակցությամբ: Երիկամների միջոցով մետաբոլիտների արտազատման կիսափուլը կազմում է մոտ 14 ժամ: Ներքին ընդունումից հետո դեղաչափի մոտ 86%-ն արտազատվում է 6 օրվա ընթացքում, ընդ որում, հիմնական մասն արտազատվում է առաջին 24 ժամերի ընթացքում՝ առավելապես երիկամների միջոցով:

### 5.2.5 Գծայնություն (ոչ գծայնություն)

Դիենոգեստի դեղակինետիկական կախված չէ սեռական հորմոնները կապող գլոբուլինի մակարդակներից: Սմենոյա կիրառումից հետո դիենոգեստի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում աճում է մոտավորապես 1,24 անգամ՝ հավասարակշռային կոնցենտրացիային հասնելով ընդունումից 4 օր անց: 2 մգ դեղաչափով դեղահատերի բազմակի կիրառումից հետո դիենոգեստի դեղակինետիկական հնարավոր է կանխատեսել՝ հիմք ընդունելով միանվագ կիրառումից հետո ստացված դեղակինետիկական ցուցանիշները:

### **5.3 Նախակլինիկական անվտանգության տվյալներ**

Դեղաբանական անվտանգության, բազմակի դեղաչափերի թունայնության, զենաթունայնության, քաղկեղածին ազդեցության, վերարտադրողական և օնտոգենետիկական թունայնության ուսումնասիրության ստանդարտ փորձարկումների արդյունքում ստացված նախակլինիկական տվյալների համաձայն՝ մարդու օրգանիզմի համար հատուկ վտանգ չի բացահայտվել: Սակայն, պետք է նկատի ունենալ, որ սեռական հորմոնները կարող են նպաստել հորմոնակախյալ որոշակի հյուսվածքների և ուռուցքների աճին:

## **6. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ**

### **6.1 Օժանդակ նյութեր**

Լակտոզայի մոնոհիդրատ,  
Էգիպտացորենի նախաժելատինացված օսլա,  
միկրոբյուրեղային ցելյուլոզա,  
պոլիդոն K-25,  
կրոսպոլիդոն (տիպ A),  
տալկ,  
մագնեզիումի ստեարատ:

### **6.2 Անհամատեղելիություններ**

Կիրառելի չէ:

### **6.3 Պիտանիության ժամկետ**

3 տարի:

Դեղը չի կարելի կիրառել պիտանիության ժամկետի ավարտից հետո:

### **6.4 Պահման հատուկ պայմաններ**

Լույսից պաշտպանելու համար բլիստերը պետք է պահել դեղի տուփի մեջ:

Դեղի պահման համար ջերմաստիճանային հատուկ պայմաններ չեն պահանջվում:

### **6.5 Փաթեթի բնութագրիչներ**

Պոլիվինիլքլորիդային թաղանթից և ալյումինե նրբաթիթեղից պատրաստված բլիստերը պարունակում է 14 դեղահատ:

2 բլիստերները տեղադրված են ստվարաթղթե տուփի մեջ՝ ներդիր թերթիկի հետ միասին:

### **6.6 Օգտագործված դեղի մնացորդի կամ թափոնների ոչնչացման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ**

Չօգտագործված դեղերը և թափոնները ոչնչացվում են ՀՀ օրենսդրության համաձայն:



## **7. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ԻՐԱՎԱՏԵՐ**

Գեդեոն Ռիխտեր ԲԲԸ,  
Հունգարիա, 1103, Բուդապեշտ, Դյոմրոի փ., 19-21,  
Էլ փոստ՝ [mrp@richter.hu](mailto:mrp@richter.hu),  
հեռախոս՝ +36 1 431-4000:

### **7.1 Գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ ներկայացուցչություն Հայաստանի համար**

Գեդեոն Ռիխտեր ԲԲԸ Մոսկովյան ներկայացուցչություն  
Ռուսաստանի Դաշնություն  
119049, ք. Մոսկվա, Դոբրինինսկի 4-րդ նրբանցք, տուն 8  
Էլ փոստ՝ [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)  
հեռախոս՝ +7-495-363-39-50

## **8. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ՀԱՄԱՐ**

### **9. ԱՌԱՋԻՆ ԳՐԱՆՑՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎ**

### **10. Տեքստի վերանայման ամսաթիվ**

11 սեպտեմբեր 2019

Զաֆրիլա դեղի բժշկական կիրառման հրահանգը հասանելի է ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնի կայքում՝ [www.pharm.am](http://www.pharm.am):

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зафриллa, 2 мг, таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание

Диеногест

#### 2.2. Качественный и количественный состав

Каждая таблетка содержит 2 мг диеногеста микронизированного.

Вспомогательные вещества: каждая таблетка содержит 62.80 мг лактозы моногидрата.

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

Лечение эндометриоза.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Любая гормональная контрацепция должна быть прекращена до начала приема препарата Зафриллa.

Прием препарата Зафриллa можно начинать в любой день менструального цикла. Зафриллa принимают по 1 таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой. 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.

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

##### Особые группы пациенток

##### *Пациентки пожилого возраста (старше 65 лет)*

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

##### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

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

##### *Пациентки с почечной недостаточностью*

Нет данных, свидетельствующих о необходимости изменения дозы у пациенток с почечной недостаточностью.

### *Дети и подростки до 18 лет*

Препарат Зафрилла не показан к применению у девочек до наступления менархе.

Безопасность и эффективность диеногеста была продемонстрирована в клиническом исследовании без активного контроля продолжительностью более 12 месяцев у 111 девушек-подростков (12-18 лет) с подозреваемым или подтвержденным эндометриозом (см. разделы 4.4 и 5.1).

### Способ применения

Для приема внутрь.

### **4.3. Противопоказания**

Применение препарата Зафрилла 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 Зафрилла, лечение препаратом следует немедленно прекратить:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- венозные тромбозы в настоящее время;
- заболевания сердца и артерий в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца);
- 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;
- непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение у девочек до наступления менархе;
- беременность и период грудного вскармливания (см. разделы 4.6).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Перед началом применения препарата Зафрилла необходимо исключить беременность. Во время применения препарата Зафрилла при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод).

Если какое-либо из указанных ниже состояний имеется в настоящее время или усугубляется, до начала или возобновления терапии препаратом Зафрилла необходимо провести индивидуальную оценку соотношения пользы и риска.

#### *Нарушение 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 тромбоза 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.

#### *Тяжелое маточное кровотечение*

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)*

##### *Девушки-подростки*

При применении препарата Зафрилл у подростков (12–18 лет) в течение 12 месяцев лечения было отмечено снижение МПК поясничного отдела (L2-L4). В среднем, к окончанию курса терапии МПК снизилась на 1,2% от исходного уровня, в диапазоне от -5% до 6% (ДИ 95%: -1,7% и -0,78%; n=103).

Повторное измерение через 6 месяцев после окончания терапии диеногестом в подгруппе с уменьшенными значениями МПК показало тенденцию к выздоровлению. Среднее относительное изменение от исходного уровня: -2,3% при окончании терапии диеногестом и -0,6% через 6 месяцев после окончания терапии диеногестом в диапазоне от -9% до 6% (ДИ 95%: от -1,20% до 0,06% (n=60).

Снижение МПК вызывает особые опасения в подростковом 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.

#### *Взрослые*

У пациенток с повышенным риском остеопороза перед применением препарата Зафрилл нужно провести тщательную оценку соотношения польза-риск, поскольку во время терапии диеногестом, таблетки, 2 мг, умеренно снижается уровень эндогенного эстрогена. Женщинам любого возраста важно принимать кальций и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок.

#### *Другие состояния*

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

Диеногест, по всей видимости, обычно не влияет на *артериальное давление* у женщин с нормальным артериальным давлением. 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 стероидов, Зафрилл 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 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 применения 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.

#### *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. Данный лекарственный препарат содержит *лактозу*.

В одной таблетке препарата Зафрилл содержится 62,80 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует учитывать содержащееся в препарате Зафрилл количество лактозы.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Примечание: для выявления потенциальных взаимодействий также следует ознакомиться с информацией по применению сопутствующих лекарственных препаратов.

*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 побочные реакции, например, изменение характера маточных кровотечений.

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

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

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин 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 и эстрадиола. Системная экспозиция диеногеста и эстрадиола при равновесной концентрации, определяемая по величине  $AUC_{0-24}$ , была снижена на 83% и 44% соответственно.

*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 для ферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4.

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

В одном исследовании, в котором изучалось влияние ингибиторов CYP3A4 (кетоконазола, эритромицина), концентрации эстрадиола валерата и диеногеста в плазме крови в равновесном состоянии были повышены. Одновременный прием диеногеста с мощным ингибитором кетоконазолом приводил к повышению  $AUC_{0-24}$  в 2,86 раз при равновесной концентрации диеногеста. Одновременный прием диеногеста с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином приводил к повышению  $AUC_{0-24}$  в 1,62 раз при равновесной концентрации диеногеста. 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 Зафрилла.

#### *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 и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормы.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### *Беременность*

Опыт применения диеногеста у беременных женщин очень ограничен. Данные, полученные в исследованиях на животных, не выявили репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности. Однако не следует назначать препарат Зафрилла беременным женщинам в связи с отсутствием необходимости лечения эндометриоза во время беременности.

#### *Период грудного вскармливания*

Прием препарата Зафрилла в период грудного вскармливания не рекомендован, так как исследования на животных указывают на выделение диеногеста с грудным молоком. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии препаратом Зафрилла необходимо принимать с учетом соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

#### *Фертильность*

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у большинства женщин при применении препарата Зафрилла подавляется овуляция. Тем не менее, Зафрилла не является контрацептивным средством.

При необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные методы контрацепции (см. раздел 4.2).

Исследования контрацептивной эффективности препарата Зафрилла не проводились, однако в исследовании с участием 20 женщин было показано, что доза диеногеста 2 мг подавляет овуляцию через 1 месяц после начала терапии.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нормализация менструального цикла происходит в течение 2 месяцев после прекращения применения препарата Зафрилла.

Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, чем у пациенток, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы. Таким образом, начинать терапию препаратом Зафрилла у женщин с внематочной беременностью в анамнезе или непроходимостью маточных труб следует только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Поскольку Зафрилла является препаратом, содержащим только гестагенный компонент, можно предположить, что особые указания и специальные меры предосторожности, установленные для других препаратов, содержащих только гестаген, также имеют отношение к применению препарата Зафрилла, хотя не все предупреждения подтверждены в клинических исследованиях диеногеста.

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

Препарат Зафрилла 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 Зафрилла).

#### 4.8. Нежелательные реакции

Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Зафрилл, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым нежелательным реакциям во время применения диеногеста таблетки, 2 мг, являются головная боль (9,0%), дискомфорт в молочных железах (5,4%), подавленное настроение (5,1%) и акне (5,1%).

Также большинство пациенток, принимающих диеногест, таблетки, 2 мг, отмечало изменение в характере менструальных кровотечений. Характер менструальных кровотечений систематически оценивался с использованием дневников пациенток и анализировался с использованием метода 90-дневного референтного периода, рекомендуемого ВОЗ. В течение первых 90 дней лечения диеногестом, таблетки, 2 мг, наблюдались следующие изменения в характере менструальных кровотечений (n=290; 100%): аменорея (1,7%), нечастые кровотечения (27,2%), частые кровотечения (13,4%), нерегулярные кровотечения (35,2%), длительное кровотечение (38,3%), нормальное кровотечение, то есть ни одна из предыдущих категорий (19,7%). В течение четвертого контрольного периода наблюдались следующие изменения в характере менструальных кровотечений (n=149; 100%): аменорея (28,2%), нечастое кровотечение (24,2%), частое кровотечение (2,7%), нерегулярное кровотечение (21,5%), длительное кровотечение (4,0%), нормальное кровотечение, то есть ни одна из предыдущих категорий (22,8%). Об изменениях в характере менструального кровотечения пациентки сообщали лишь как о побочных эффектах (см. таблицу побочных эффектов).

Список нежелательных реакций приведен в таблице. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) распределены по системно-органным классам. В каждой частотной группе побочные эффекты представлены в порядке убывания частоты. Частота определяется как «часто» (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и «нечасто» (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).

Частота основана на объединенных данных 4 клинических исследований, включающих 332 пациентки (100%)

Таблица: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся у женщин в ходе клинических исследований

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.	Нарушение со стороны вегетативной 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.
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>		Артериальная гипотензия.
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		Одышка.
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Тошнота. Боль в области живота (включая боль внизу живота и боль в эпигастрии). Метеоризм. Вздутие живота. Рвота.	Диарея. Запор. Дискомфорт в области живота. Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Гингивит.
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Акне. Алопеция.	Сухость кожи. Гипергидроз. Зуд. Аномалии роста волос, в том числе гирсутизм и гипертрихоз. Онихоклазия. Перхоть. Дерматит. Реакция фоточувствительности. Нарушение пигментации.
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>	Боль в спине.	Боль в костях. Мышечные спазмы. Боли в конечностях. Ощущение тяжести в конечностях.
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		Инфекция мочевыводящих путей (включая цистит).
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>	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. Тазовая боль. Атрофический вульвовагинит. Фиброзно-кистозная мастопатия. Уплотнение молочных желез.
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	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.

В Республике Казахстан рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг МЗ РК (интернет-сайт [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)).

Медицинские работники также могут сообщить о нежелательных реакциях в Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан.

В Российской Федерации рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (интернет-сайт [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)).

Медицинские работники также могут сообщить о нежелательных реакциях в Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Российской Федерации.

В Республике Армения рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» (интернет-сайт [www.pharm.am](http://www.pharm.am)).

Медицинские работники также могут сообщить о нежелательных реакциях в Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения.

В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в Республиканскую клинико-фармакологическую лабораторию РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (интернет-сайт [www.rceth.by](http://www.rceth.by)).

Медицинские работники также могут сообщить о нежелательных реакциях в Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь.

В Кыргызской Республике рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники Министерства здравоохранения (интернет-сайт [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)).

Медицинские работники также могут сообщить о нежелательных реакциях в Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике.

### **4.9 Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Проведенные исследования острой токсичности диеногеста не выявили риска острых побочных эффектов в случае непреднамеренного приема нескольких суточных доз. Применение 20-30 мг диеногеста в сутки (доз, в 10-15 раз превышающих рекомендуемые дозы препарата Зафрилл) в течение более 24 недель переносилось хорошо.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

## **5. Фармакологические свойства**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнадиена. Диеногест. Код АТХ: G03DB08

#### 5.1.1. 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 эндометриоидных очагов. По-видимому, такие дополнительные свойства, как иммунологическое и антиангиогенное действие, способствуют подавляющему воздействию диеногеста на пролиферацию клеток.

#### 5.1.2. 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*.

#### 5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

В 3-месячном клиническом исследовании с участием 198 пациенток было показано преимущество диеногеста 2 мг перед плацебо в отношении связанной с эндометриозом тазовой боли. Связанная с эндометриозом тазовая боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Через 3 месяца терапии была показана статистически значимая разница между диеногестом и плацебо ( $\Delta = 12,3$  мм; 95% ДИ 6,4–18,1;  $p < 0,0001$ ), а также клинически значимое уменьшение боли в сравнении с исходными показателями (среднее значение =  $27,4$  мм  $\pm 22,9$ ).

Через 3 месяца терапии уменьшение интенсивности связанной с эндометриозом тазовой боли на 50% и более без соответствующего увеличения потребности в обезболивающих препаратах было достигнуто у 37,3% пациенток (плацебо: 19,8%); уменьшение связанной с эндометриозом тазовой боли на 75% и более без соответствующего увеличения потребности в обезболивающих препаратах было достигнуто у 18,6% пациенток (плацебо: 7,3%).

В открытой продленной фазе данного плацебо-контролируемого исследования получены свидетельства долговременного уменьшения связанной с эндометриозом тазовой боли при длительности терапии, равной 15 месяцев (средний показатель уменьшения интенсивности боли к окончанию периода лечения диеногестом 2 мг составил  $43,2 \pm 21,7$  мм).

Кроме того, эффективность применения диеногеста 2 мг в лечении связанной с эндометриозом боли была показана в 6-месячном исследовании в ходе сравнения эффективности диеногеста 2 мг, который получали 120 пациенток, с лейпрорелина ацетатом (ЛА), агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Связанная с эндометриозом тазовая боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Клинически значимое уменьшение боли в сравнении с исходными показателями (диеногест 2 мг:  $47,5 \pm 28,8$  мм; ЛА:  $46,0 \pm 24,8$  мм) отмечено в обеих группах. Была показана не меньшая эффективность диеногеста в сравнении с ЛА ( $p < 0,0001$ ), основанная на заранее определенном уровне не меньшей эффективности, равном 15 мм.

В 3 исследованиях, включавших в общей сложности 252 пациентки, которые получали диеногест в суточной дозе 2 мг, было показано существенное уменьшение эндометриоидных очагов через 6 месяцев терапии.

В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах (n = от 20 до 23 в каждой из групп) изучались фармакодинамические эффекты 4 доз диеногеста (0,5, 1,0, 2,0 и 3,0 мг/сут) в течение максимум 72 дней. Овуляция отмечалась у 14% и 4% женщин в группах 0,5 мг и 1 мг диеногеста соответственно. В группах 2 мг и 3 мг диеногеста овуляции не было зарегистрировано. В группе 2 мг диеногеста после отмены терапии в течение 5 недель овуляция была подтверждена у 80% женщин. В более крупных исследованиях контрацептивная эффективность диеногеста не изучалась.

*Данные по безопасности:*

Выработка эндогенного эстрогена умеренно подавляется при лечении диеногестом, таблетки, 2 мг.

В настоящее время данные долгосрочных исследований касательно МПК и риску переломов у лиц, принимающих диеногест, таблетки, 2 мг, недоступны. МПК оценивалась у 21 взрослой пациентки до и после 6 месяцев лечения диеногестом, таблетки, 2 мг, при этом не отмечено уменьшения среднего показателя МПК. У 20 пациенток, принимающих лейпрорелина ацетат (ЛА) за тот же период, зафиксировано снижение МПК в среднем на  $4.04\% \pm 4.84$  (дельта между группами = 4.29%; 95% ДИ: 1.93–6.66;  $p < 0.0003$ ).

Не отмечено существенного влияния применения диеногеста 2 мг длительностью до 15 месяцев на стандартные лабораторные параметры, включая общие и биохимические показатели крови, «печеночные» ферменты, липиды и гликированный гемоглобин.

#### 5.1.4. Дети

Эффективность диеногеста 2 мг у подростков при лечении связанных с эндометриозом симптомов (тазовая боль, дисменорея и диспареуния) была показана в 12-месячном исследовании с участием 111 девушек-подростков (после наступления менархе, в возрасте 12–18 лет).

В 12-месячном исследовании с участием 103 девушек-подростков среднее относительное изменение МПК в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) составило  $-1,2\%$  в сравнении с исходными показателями. В подгруппе пациенток со сниженной МПК было проведено последующее измерение через 6 месяцев после окончания лечения диеногестом, которое показало увеличение МПК до  $-0,6\%$ .

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### 5.2.1. 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.

### 5.2.2. 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.

### 5.2.3. Биотрансформация

Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является СУР3А4. 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.

#### 5.2.4. 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.

#### 5.2.5. Линейность (нелинейность)

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 в форме таблеток 2 мг может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после однократного приема.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен. Однако следует иметь в виду, что половые гормоны могут способствовать росту определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

## **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**

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

### **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 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

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

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Электронный адрес: [mrp@richter.hu](mailto:mrp@richter.hu)  
Телефон: +36 1 431-4000

## **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Электронный адрес: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richter.kz](mailto:pv@richter.kz)

Телефон: +7-7272-58-26-22, +7-7272-58-26-23

*Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Армения*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

Телефон: +7-495-363-39-50

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

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

Электронный адрес: [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

Телефон: +996-312-90-01-03

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№000003-РГ-KZ

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

11 сентября 2019 г.

## **10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного препарата Зафрилла доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (сайт уполномоченного органа) и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (сайт Евразийского экономического союза).