

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Клетка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рез. № 20190164

Разрешение №

BG/MA/MP 66673 / 01-10-2024

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зафрила 2 mg таблетки
Zafrilla 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg диеногест (dienogest).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 62,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове, гравирани с "G 93" от едната страна и "RG" от другата страна. Диаметърът на таблетките е 7 мм.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на ендометриоза.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

Дозировката за Зафрила е една таблетка дневно без прекъсване, за предпочитане приета по едно и също време на деня с малко течност според нуждите. Таблетката може да се приема с или без храна.

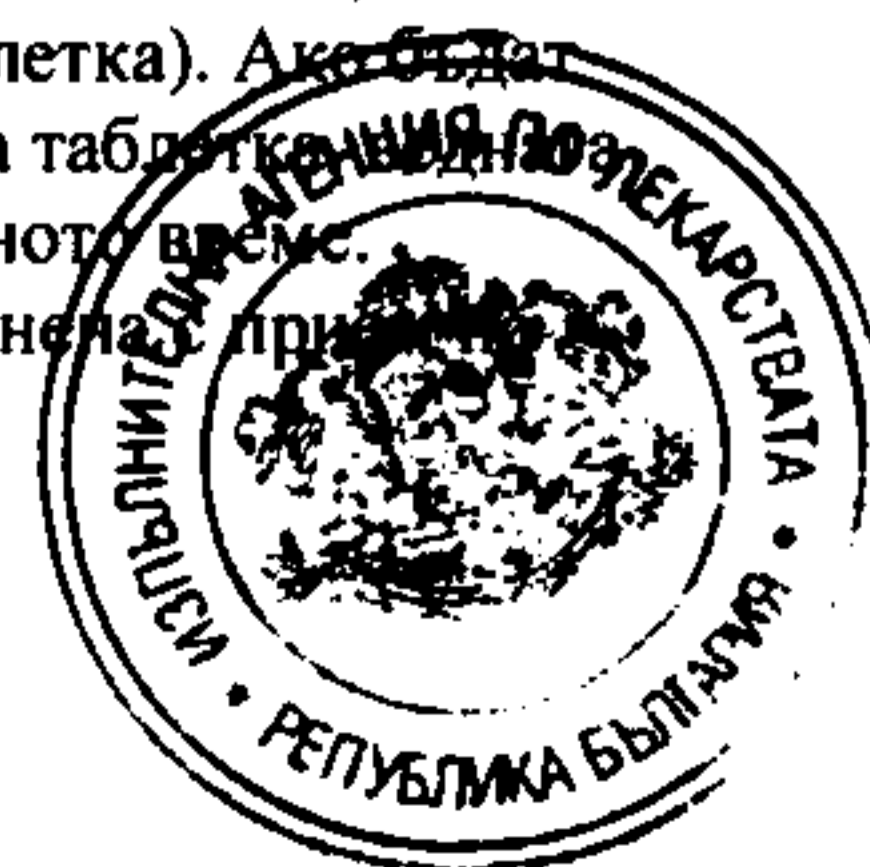
Таблетките трябва да се приемат без прекъсване независимо от наличието или липсата на вагинално кървене. Когато едната опаковка свърши, трябва да се продължи със следващата без прекъсване.

Лечението може да започне във всеки ден от менструалния цикъл.

Всяка хормонална контрацепция трябва да бъде преустановена преди започване на лечение с Зафрила. Ако е необходимо прилагането на контрацепция, трябва да се използват нехормонални контрацептивни методи (напр. бариерен метод).

Пропуснат прием на таблетки

Ефикасността на Зафрила може да бъде намалена в случай на пропуснат прием на таблетки, повръщане и/или диария (ако се появят в рамките на 3-4 часа след приема на таблетка). Ако бъдат пропуснати приеми на една или две таблетки, жената трябва да приеме само една таблетка след като се сети за това и после трябва да продължи на следващия ден в обичайното време. Неабсорбирана поради повръщане или диария таблетка би трябвало да бъде заменена при прием.



друга таблетка.

Специални популации

Педиатрична популация

Зафрила не е предназначен за деца преди настъпване на менархе.

Безопасността и ефикасността на диеногест 2 mg таблетка е проучена в неконтролирани клинични изпитвания в продължение на 12 месеца при 111 девойки (12 - <18 години) с клинично подозирана или потвърдена ендометриоза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

Няма релевантни показания за използване на Зафрила при гериатричната популация.

Чернодробно увреждане

Зафрила е противопоказан при пациенти с налично или минало тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Няма данни, които да предполагат необходимост от корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Зафрила не трябва да се използва при наличие, на което и да е от следните противопоказания, които частично се базират на информация от други продукти, които съдържат само прогестоген. Ако по време на употребата на Зафрила се прояви някое от тези състояния, лечението трябва да бъде незабавно преустановено:

- активни венозни тромбемболични нарушения;
- артериално или сърдечно-съдово заболяване, в момента или в миналото (напр. инфаркт на миокарда, мозъчносъдов инцидент, исхемична болест на сърцето);
- захарен диабет с ангажиране на съдовете;
- наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, докато не се нормализират показателите за чернодробната функция;
- наличие на или анамнеза за чернодробни тумори (злокачествени или доброкачествени);
- известни или суспектни малигноми, които са зависими от половите хормони;
- недиагностицирано вагинално кървене;
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Понеже Зафрила представлява продукт, който съдържа само прогестаген, може да се приеме, че специалните предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до съдържащи само прогестаген лекарства, се отнасят и за Зафрила, въпреки че не всички предупреждения и предпазни мерки се базират на съответни данни от клиничните проучвания с диеногест 2 mg таблетка.

Ако някое от състоянията/риските фактори, които са изброени по-долу, е налице или влоши,



трябва да се направи индивидуален анализ на съотношението полза/риск преди да бъде започнато или продължено лечението с Зафрила.

Обилно маточно кървене

Маточното кървене, напр. при жени с аденомиоза на матката или лейомиоми на матката може да се влоши при употреба на Зафрила. Ако кървенето е обилно и продължително в хода на времето, това може да доведе до анемия (тежка в някои случаи). При развитие на анемия трябва да се обмисли преустановяване на приема на Зафрила.

Промени в характеристиките на кървенето

Мнозинството пациентки, лекувани със Зафрила, имат промени в характеристиките на менструалното си кървене (вж. точка 4.8).

Циркулаторни нарушения

От епидемиологичните проучвания има малко доказателства за връзка между съдържащи само прогестаген лекарства и повишения риск за инфаркт на миокарда или мозъчна тромбемболия. Повишеният риск за сърдечно-съдови и мозъчни инциденти е по-скоро свързан с напредването на възрастта, хипертонията и тютюнопушенето. При жени с хипертония, рискът от инсулт може да бъде леко повишен от лекарства, които съдържат само прогестаген.

Въпреки, че това не е статистически значимо, някои проучвания показват, че е възможно да съществува леко повишен риск от венозна тромбемболия (тромбоза на дълбоките вени, белодробна тромбемболия), свързани с употребата на съдържащи само прогестаген лекарства.

Общопризнатите рискови фактори за венозна тромбемболия (ВТЕ) включват наличие на фамилна анамнеза (ВТЕ при братя/сестри или при родител, появила се в относително по-ранна възраст), възрастта, затлъстяването, продължително обездвижване, големи хирургични интервенции или тежка травма. В случай на продължително обездвижване е препоръчително да се спре употребата на Зафрила (в случай на елективна хирургична интервенция - поне четири седмици предварително) и да не се подновява лечението поне две седмици след пълното възстановяване на двигателната активност.

Трябва да се отчита повишеният риск за тромбемболия в следродилния период.

Лечението трябва да се спре незабавно, ако има симптоми на артериална или венозна тромбемболия или при съмнение за такова.

Тумори

Един метаанализ на 54 епидемиологични проучвания съобщава за наличие на леко повишен относителен риск ($OR=1,24$) за откриване на рак на гърдата при жени, които използват перорални контрацептиви (ПК), главно при използване на препарати на база естроген-прогестаген. Този повишен риск постепенно намалява в рамките на 10 години след преустановяване употребата на комбинирани перорални контрацептиви (КПК). Понеже ракът на гърдата е рядък при жени под 40-годишна възраст, относително малко е повишението на броя на диагностицирани с рак на гърдата при използващи в момента или до скоро използвали КПК, отнесено към общия риск за рак на гърдата. Рискът за откриване на рак на гърдата при използващи лекарства, които съдържат само прогестаген, е вероятно от същата величина като този, свързан с употребата на КПК. За лекарства, които съдържат само прогестаген, обаче, данните са на база много по-малка популация потребители и следователно заключението за тях е с по-малка стойност в сравнение с КПК. Тези проучвания не дават доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваната склонност за повишен риск може да се дължи на по-ранно диагностициране на рака на гърдата при използващи ПК, на биологичните ефекти на ПК или на комбинацията от двете. Има тенденция рискът за рак на



гърдата, диагностициран при използващи ПК, да не е толкова клинично напреднал, колкото при пациентки, които никога не са използвали ПК.

В редки случаи има съобщения за доброкачествени чернодробни тумори и още по-рядко - за злокачествени чернодробни тумори при пациенти, употребяващи хормонални субстанции като тези, съдържащи се във Зафрила. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. В диференциално-диагностично отношение трябва да се мисли и за чернодробен тумор при наличие на силна болка в горната част на корема, уголемяване на черния дроб или интраабдоминален кръвоизлив при жени, приемащи Зафрила.

Остеопороза

Промени в костната минерална плътност (КМП).

Употребата на диеногест 2 mg таблетка при девойки (12 до <18 години) за период на лечение от 12 месеца се свързва с понижаване на костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени (L2-L4). Средната относителна промяна в КМП в края на лечението спрямо изходното ниво е била -1,2% в диапазон от -6% и 5% (ДИ 95%: -1,70% и -0,78%, n=103).

Повторното измерване 6 месеца след края на лечението в подгрупата, която е била с понижени стойности на КМП, показва тенденция за възстановяване. (Средна относителна промяна от изходното ниво: -2,3% в края на лечението и -0,6% 6 месеца след прекратяване на лечението в диапазон между -9% и 6% (ДИ 95%: -1,20% и 0,06% (n=60)).

Загубата на КМП е от особено значение по време на юношеството и младата възраст, тъй като това е критичен период на костен растеж. Не е известно дали понижаването на КМП при тази популация ще понижи пиковата костна маса и дали ще доведе до повишен риск от фрактури в по-зряла възраст (вж. точки 4.2 и 5.1).

При пациенти с повишен риск за развитие на остеопороза е необходимо внимателно преценяване на съотношението полза-риск преди започване на лечението с Зафрила, понеже ендогенните нива на естрогените са умерено понижени по време на лечението с диеногест 2 mg таблетка (вж. точка 5.1).

Подходящият прием на калций и витамин D, независимо дали чрез храната или чрез допълнителен прием, е важен за костното здраве при всички жени, независимо от тяхната възраст.

Други състояния

Пациентки, които имат анамнеза за депресия, трябва да бъдат внимателно следени и приемът на лекарството трябва да се преустанови, ако депресията отново се засили до тежка степен.

Най-общо, няма данни диеногест да повлиява кръвното налягане при нормотензивни жени. Ако обаче по време на употребата на Зафрила се развие устойчива, клинично значима хипертония, се препоръчва да се спре лечението с Зафрила и да се лекува хипертонията.

Повторната поява на холестатична жълтеница и/или сърбеж, които са се появили за първи път по време на бременост или предходна употреба на полови стероиди, налага прекратяване на лечението с Зафрила.

Диеногест е възможно да има лек ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозен толеранс. Жени диабетички и особено тези, които имат анамнеза за гестационен захарен диабет, трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на приема на Зафрила.



Възможно е случайна поява на хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма на бременността. Жените със склонност за развитие на хлоазма трябва да избягват експозиция на слънчева или ултравиолетова радиация по време на приема на Зафрила.

Бременностите, възникнали при жени, които използват за контрацепция лекарства, които съдържат само прогестаген, са с по-висока вероятност да са ектопични в сравнение с бременностите при жени, които използват комбинирани перорални контрацептиви. По тази причина при жени с анамнеза за извънматочна бременност или за нарушения на тубарната функция решението за употребата на Зафрила трябва да бъде взето само след внимателна преценка на ползите и рисковете.

Възможно е по време на употребата на Зафрила да се появят персистиращи овариални фоликули (често наричани функционални овариални кисти). Повечето от тези фоликули са асимптоматични, въпреки че в някои случаи са съпроводени от тазова болка.

Лактоза

Всяка таблетка Зафрила съдържа 62,8 mg лактоза монохидрат. Пациентите с редките наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се направи справка с продуктовата информация на лекарствата, приемани едновременно, за да се определят потенциалните взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Зафрила

Прогестагените, включително диеногест се метаболизират основно от системата на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), локализирана в чревната лигавица и в черния дроб. По тази причина индукторите или инхибиторите на CYP3A4 могат да повлияят метаболизма на прогестагенови лекарства.

Засиленият клирънс на полови хормони поради ензимна индукция може да намали терапевтичния ефект на Зафрила и може да доведе до нежелани ефекти напр. промени в характеристиките на маточното кървене.

Пониженият клирънс на полови хормони поради ензимна инхибиция може да увеличи експозицията на диеногест и може да доведе до нежелани лекарствени реакции.

Вещества, увеличаващи клирънса на половите хормони (намалена ефикасност чрез ензимно индуциране), напр. фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и евентуално още с окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Ензимната индукция може да се наблюдава няколко дни след започване на лечението.

Максималната ензимна индукция по правило се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лечението ензимната индукция може да се възстанови до около 4 седмици.

Ефектът на CYP 3A4 индуктора рифампицин е проучен при здрави жени в постменопаузата.

Едновременното приложение на рифампицин и таблетки естрадиолов валерат/диеногест е довело до значително понижение на равновесните концентрации и системната експозиция на диеногест и естрадиол. Системната експозиция на диеногест и естрадиол в стационарно състояние, измерени чрез $AUC_{(0-24h)}$, са били намалени съответно с 83% и 44%.



Вещества с променлив ефект върху клирънса на половите хормони

Много комбинирани ХИВ протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително инхибитори на хепатит С вирус (HCV), могат да повишат или понижат плазмените концентрации на прогестин при едновременен прием с полови хормони. Общият ефект на тези промени може да е клинично значим в някои случаи.

Вещества, понижаващи клирънса на половите хормони (ензимни инхибитори)

Диеногест е субстрат на цитохром P450 (CYP) 3A4.

Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимни инхибитори не е известно.

Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на диеногест.

Едновременното приложение със силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол води до повишаване на AUC (0-24 h) за диеногест в равновесно състояние с 2,9 пъти. Едновременното приложение с умерения инхибитор еритромицин повишава AUC_(0-24 h) за диеногест в равновесно състояние с 1,6 пъти.

Ефекти на Зафрила върху други лекарствени продукти

Базирайки се на *in vitro* проучвания за инхибиране, клинично релевантни взаимодействия на диеногест и цитохром P450 медирания метаболизъм на други лекарствени продукти са малко вероятни.

Взаимодействия с храни

Стандартизирана богата на мазнини храна не е повлияла бионаличността на Зафрила.

Лабораторни изследвания

Употребата на прогестагени може да повлияе върху резултатите от определени лабораторни показатели, включително биохимични параметри, отразяващи чернодробната, щитовидната, надбъбречната и бъбречната функции, плазмените нива на (транспортни) протеини (напр. свързващия кортикостероиди глобулин и липидни/липопротеинови фракции), параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулацията и фибринолизата. Промените най-общо остават в референтни граници.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на диеногест при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Зафрила не трябва да се прилага на бременни жени понеже няма нужда от лечение на ендометриоза по време на бременност.

Кърмене

Не се препоръчва лечение с Зафрила по време на кърмене.



Не е известно, дали диеногест се екскретира с кърмата. Данните при опитни животни показват екскреция на диеногест с кърмата при плъхове.

Необходимо е да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се предпочете въздържане от лечение с Зафрила, като се отчитат ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за жената.

Фертилитет

Базирайки се на наличните данни, при мнозинството пациентки овулацията е инхибирана по време на лечението с Зафрила. Зафрила обаче не е контрацептивно средство.

Ако е необходима контрацепция, трябва да се използва нехормонален метод (вж. точка 4.2).

На база на наличните данни, менструалният цикъл се нормализира в рамките на 2 месеца след прекратяване на лечението със Зафрила.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при жени, използващи продукти, които съдържат диеногест.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции за представени по MedDRA.

Използвани са най-подходящите термини по MedDRA, за да се опишат някои реакции, симптоми и свързани състояния.

Нежеланите лекарствени ефекти са по-чести през първите месеци след започване на лечението с диеногест 2 mg таблетка и в хода на продължителното лечение отслабват. Възможни са промени в характеристиките на кървенето, като слабо зацапващо извънменструално кървене, нередовно кървене или аменорея. Има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции при употреба на диеногест 2 mg таблетка. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с диеногест 2 mg таблетка са главоболие (9,0%), дискомфорт в гърдите (5,4%), депресивно настроение (5,1%) и акне (5,1%).

В допълнение към това, мнозинството пациентки, лекувани с диеногест 2 mg таблетка, имат промени в характеристиките на менструалното им кървене. Характеристиките на менструалното кървене са били систематично оценявани чрез дневниците на пациентките и са били анализирани по метода на СЗО за 90-дневен референтен период. По време на първите 90 дни лечение с диеногест 2 mg таблетка е наблюдавано кървене със следните характеристики (n=290; 100%): аменорея (1,7%), нечесто кървене (27,2%), често кървене (13,4%), нередовно кървене (35,2%), продължително кървене (38,3%), нормално кървене, т.е. никое от предходните (19,7%). По време на четвъртия референтен период е наблюдавано кървене със следните характеристики (n=149; 100%): аменорея (28,2%), нечесто кървене (24,2%), често кървене (2,7%), нередовно кървене (21,5%), продължително кървене (4,0%), нормално кървене, т.е. никое от предходните (22,8%). Промените в характеристиките на менструалното кървене само случайно са били съобщавани от пациентките като нежелани събития (вижте таблицата с нежеланите събития).

Честотите на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) според системно-органичните класове по MedDRA (MedDRA system organ classes - MedDRA SOC), които се съобщават за диеногест, са обобщени в следващата таблица. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите



лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се дефинират като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Честотите са определени от обобщени данни от четири клинични проучвания, включващи 332 пациента (100%).

Таблица 1, Таблица на нежеланите лекарствени реакции, клинични проучвания за фаза III, N=332

Системо-органна класификация(MedDRA)	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	повишаване на телесното тегло	намаляване на телесното тегло, повишен апетит
Психични нарушения	депресивно настроение, нарушения на съня, нервност, загуба на либидо, променливо настроение	тревожност, депресия, променливо настроение
Нарушения на нервната система	главоболие, мигрена	вегетативна дистония, нарушения на вниманието
Нарушения на очите		сухота на очите
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус
Сърдечни нарушения		неспецифични циркулаторни системни разстройства, палпитации
Съдови нарушения		хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея
Стомашно-чревни нарушения	гадене, коремна болка, отделяне на газове, разтягане на корема, повръщане	диария, запек, коремен дискомфорт, стомашно-чревни възпаления, гингивит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	акне, алопеция	сухота на кожата, хиперхидроза, пруритус, хирзутизъм, онихоклазис, пърхут, дерматит,



		прекомерно окосмяване, реакции на фоточувствителност, нарушена пигментация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болки в гърба	костни болки, мускулни спазми, болки в крайниците, усещане за тежест в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инфекции на пикочните пътища
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	дискомфорт в гърдите, овариални кисти, горещи вълни изчервяване, маточно/вагинално кървене, включително слабо зацапващо извънменструално кървене	вагинална кандидоза, вулвовагинална сухота, генитална секреция, тазова болка, атрофичен вулвовагинит, бучка в гърдата, фиброкистозна мастопатия, втвърдяване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астенични състояния раздразнимост	отоци

Понижаване на костната плътност

Направени са 103 измервания на костната минерална плътност (КМП) в неконтролирани клинични изпитвания на 111 девойки (12 до <18 години), лекувани с диеногест 2 mg таблетка.

Приблизително 72% от участничките в изпитването са имали понижаване на КМП на лумбалните прешлени (L2-L4) след употреба в продължение на 12 месеца (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Проучванията за остра токсичност на диеногест не са показали риск за остри нежелани реакции в случаи на прием по непредпазливост на доза, многократно надвишаваща дневната терапевтична доза. Няма специфичен антидот. Ежедневен прием на 20-30 mg диеногест (10 до 15 пъти по-висока доза от тази във Зафрила) в продължение на 24 седмици е бил добре толериран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, прогестагени;
АТС код: G03DB08

Диеногест представлява нестероидно производно без андрогенна и дори с антиандрогенна активност от порядъка на около една трета от тази на ципротеронов ацетат. Диеногест се свързва към прогестероновите рецептори на човешката матка с афинитет 10% от относителния афинитет на прогестерона. Въпреки ниския му афинитет към прогестероновия рецептор, диеногест притежава силен прогестагенен ефект *in vivo*. Диеногест няма значима андрогенна, минералкортикоидна или глюкокортикоидна активност *in vivo*.

Диеногест въздейства върху ендометриозата чрез понижаване на ендогенната продукция на естрадиол и по този начин потиска трофичния ефект на естрадиола върху еутопичния и ектопичния ендометриум. При непрекъснато прилагане диеногест води до хипоестрогения и хипергестагения, които определят децидуализация на ендометриалната тъкан, последвана от атрофия на ендометриозните лезии.

Дани по отношение на ефикасността

Клиничната ефикасност на диеногест 2 mg таблетка спрямо плацебо са демонстрирани при едно 3-месечно проучване, обхващащо 198 пациентки с ендометриоза. Свързаната с ендометриозата тазова болка е била измерена чрез визуална аналогова скала (0-100 mm). След 3 месеца лечение с Зафрила са демонстрирани статистически значими разлики в сравнение с плацебо ($\Delta=12,3$ mm; 95%CI: 6,4-18,1; $p<0,0001$) и клинично значимо намаление на болката в сравнение с изходните нива (средно намаление =27,4 mm \pm 22,9).

След 3 месеца лечение е постигнато намаление на свързаната с ендометриозата тазова болка с 50% или повече без релевантно повишаване на едновременния прием на аналгетици при 37,3% от пациентките на лечение с диеногест 2 mg таблетка (плацебо: 19,8%); намаление на свързаната с ендометриозата тазова болка със 75% или повече без релевантно повишаване на едновременния прием на аналгетици при 18,6% от пациентките на лечение с диеногест 2 mg таблетка (плацебо: 7,3%).

Отвореното продължение на това плацебо-контролирано проучване показва продължаващо подобрене на свързаната с ендометриозата тазова болка за период на лечение до 15 месеца.

Резултатите от плацебо-контролираните проучвания се потвърждават от резултатите, получени при едно 6 месечно проучване с активна контрола с агонист на GnRH, обхващащо 252 пациентки с ендометриоза.

Три проучвания, обхващащи общо 252 пациенти, които получават дневна доза от 2 mg диеногест, показват значително намаление на ендометриозните лезии след 6 месеца лечение.

В едно проучване с малък брой пациенти ($n=8$ във всяка дозова група) е установено, че дневната доза от 1 mg диеногест индуцира ановулаторно състояние след 1 месец лечение. Контрацептивната ефикасност на диеногест 2 mg таблетка не е проучвана в проучвания с по-голям брой пациенти.

Данни по отношение на безопасността

Нивата на ендогенните естрогени са умерено понижени по време на лечението с диеногест 2 mg таблетка.

Към момента няма данни от дългосрочното приложение по отношение на костната минерална



плътност и риска за фрактури при използващи диеногест 2 mg таблетка. Костната минерална плътност е била оценена при 21 пациентки преди и след 6 месеца лечение с диеногест 2 mg таблетка и не е установено понижаване на средната костна минерална плътност. При 29 пациентки, лекувани с леупрорелинацетат (LA) е установено средно намаление с $4,04\% \pm 4,84\%$ след същия период (Δ между групите = $4,29\%$; 95%CI: 1,93-6,66; $p < 0,0003$).

Не са наблюдавани значими промени на средните стойности на рутинно определяните лабораторни параметри (вкл. хематологични, биохимични, чернодробни ензими, липиди и HbA1c) по време на лечението с диеногест 2 mg таблетка за до 15 месеца ($n=168$).

Безопасност при юноши

Безопасността на диеногест 2 mg таблетка по отношение на КМП е била проучвана в продължение на 12 месеца в неконтролирани клинични изпитвания на 111 девойки (12 до <18 години) с клинично подозирана или доказана ендометриоза. Средната относителна промяна в КМП на лумбалните прешлени (L2-L4) при 103 пациентки, при които е направено измерване на КМП, е била $-1,2\%$ спрямо изходното ниво. В подгрупата, която е била с понижени стойности на КМП, е направено повторно измерване 6 месеца след края на лечението, което е показало повишение на КМП до $-0,6\%$.

Дългосрочна безопасност

Проведено е дългосрочно, постмаркетингово проучване с активно наблюдение, за да се изследва честотата на поява за първи път или влошаване на клинично значима депресия и поява на анемия. Общо 27 840 жени с ново предписана хормонална терапия за ендометриоза са били включени в проучването и проследявани до 7 години.

Общо 3 023 жени са започнали с предписан диеногест 2 mg и 3 371 пациенти са започнали с други одобрени лекарства за ендометриоза. Общо коригираното съотношение на риск за анемия в нови случаи, сравняващо пациентите с диеногест с пациентите на други одобрени лекарства за ендометриоза, е 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Коригираното съотношение на риск за депресия, сравняващо диеногест и други одобрени лекарства за ендометриоза, е 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Не може да се изключи леко повишен риск от депресия при потребители на диеногест в сравнение с потребители на други одобрени лекарства за ендометриоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложен перорално, диеногест се абсорбира бързо и почти изцяло. Пиковите серумни концентрации от 47 ng/ml се достигат около 1,5 часа след приема на еднократна доза. Бионаличността е около 91%. Фармакокинетиката на диеногест е пропорционална на дозата в дозовия интервал 1-8 mg.

Разпределение

Диеногест се свързва със серумния албумин и не се свързва със свързващия половите хормони глобулин (SHBG - sexhormonebindingglobulin) или свързващия кортикоиди глобулин (CBG - corticoidbindingglobulin). 10% от общата серумна концентрация на лекарството е под формата на свободен стероид, 90% са неспецифично свързани към албумина.

Обемът на разпределение (V_d/F) на диеногест е 40 l.

Биотрансформация

Диеногест се метаболизира напълно чрез познатите пътища на метаболизъм на стероидите, чрез образуване на предимно ендокринологично неактивни метаболити. Базирайки се на *in vivo* проучвания, CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на диеногест.



се екскретират много бързо, така че непромененият диеногест в плазмата е основната фракция. Скоростта на метаболитния клирънс от серума Cl/F е 64 ml/min.

Елиминация

Серумните нива на диеногест се понижават в две фази. Терминалната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот от приблизително 9-10 часа. Диеногест се екскретира под формата на метаболити, които се екскретират с урината и фекалиите в съотношение 3:1 след перорално приложение на 0,1 mg/kg. Полуживотът на екскрецията на метаболитите с урината е 14 часа.

След перорално приложение приблизително 86% от приложената доза се елиминира в рамките на 6 дни, като по-голямата част от това количество се екскретира в рамките на 24 часа, основно с урината.

Равновесно състояние

Фармакокинетиката на диеногест не се повлиява от нивата на SHBG. След ежедневен прием серумните нива на медикамента се повишават приблизително 1,24 пъти, достигайки равновесно състояние след 4 дни лечение. Фармакокинетиката на диеногест след многократно приложение на диеногест 2 mg таблетка може да бъде предсказана на база фармакокинетиката на еднократна доза.

Фармакокинетика при особени популации

Диеногест 2 mg таблетка не е бил проучван специфично при пациентки с бъбречно увреждане. Диеногест 2 mg таблетка не е бил проучван при индивиди с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специални рискове за хора на база на конвенционалните изпитвания за хронична токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност. Трябва да се има предвид, обаче, че половите хормони могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Микрокристална целулоза
Повидон К-25
Кросповидон (тип А)
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални, температурни условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

28, 84 и 168 Зафрила 2 mg таблетки са опаковани в зелени, PVC//Al календарни блистери, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20190164

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06.28.2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03.05.2024

