

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

**Зафрилла®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Зафрилла®

**Международное непатентованное наименование:** диеногест

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

1 таблетка содержит:

*Действующее вещество:* диеногест (микронизированный) 2 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон-К25, кросповидон (тип А), тальк, магния стеарат.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** гестаген.

**Код АТХ:** G03DB08

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Диеногест является производным нортестостерона, характеризуясь антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть активности дигестерона ацетата.



Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке женщины, обладая лишь 10% относительного сродства к рецепторам прогестерона. Несмотря на низкое сродство к рецепторам прогестерона, диеногест обладает мощным прогестагенным эффектом *in vivo*. Диеногест не обладает значимой андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью *in vivo*.

Диеногест воздействует на эндометриоз за счет подавления трофических эффектов эстрадиола в отношении аутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках и уменьшения их концентрации в плазме.

При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. Другие фармакологические свойства диеногеста, такие как иммуномодулирующее и антиангиогенное, вероятно, способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток.

Преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, было продемонстрировано у 198 пациенток в клиническом исследовании продолжительностью 3 месяца. Тазовую боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). После 3 месяцев лечения диеногестом было показано статистически значимое различие с плацебо ( $\Delta = 12,3$  мм; 95% ДИ: 6,4–18,1;  $p < 0,0001$ ), а также клинически значимое уменьшение боли по сравнению с исходными показателями (среднее уменьшение =  $27,4$  мм  $\pm 22,9$ ).

Через 3 месяца лечения у 37,3% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 50% и более без соответствующего увеличения дозы дополнительного обезболивающего средства, которое они принимали (в группе плацебо: у 19,8%); у 18,6% пациенток отмечено уменьшение интенсивности тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, на 75% и более без повышения дозы дополнительного обезболивающего средства, которое они принимали (плацебо: 7,3%).

В продленной открытой фазе данного плацебо-контролируемого исследования наблюдалось устойчивое уменьшение тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, при продолжительности лечения до 15 месяцев.

Результаты плацебо-контролируемой части исследования подтверждались результатами, полученными в исследовании с группой активного контроля (прием агониста

гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)) продолжительностью 6 месяцев у 252 пациенток с эндометриозом.

В трех исследованиях, в которых в общей сложности приняло участие 252 пациентки, получавших суточную дозу диеногеста 2 мг, было продемонстрировано существенное уменьшение эндометриoidных очагов через 6 месяцев лечения.

В небольшом исследовании ( $n = 8$  в каждой дозовой группе) показано, что диеногест в суточной дозе 1 мг через 1 месяц вызывал развитие ановуляторного статуса. Изучение контрацептивной эффективности диеногеста в более крупных исследованиях не проводилось.

В период терапии диеногестом отмечается умеренное снижение концентрации эндогенных эстрогенов. В настоящее время отсутствуют данные долгосрочного исследования минеральной плотности костей (МПК) и риска переломов при приеме диеногеста.

МПК оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 месяцев применения препарата, снижения среднего показателя МПК отмечено не было. После такого же периода лечения лейпрорелина ацетатом (ЛА) у 29 пациенток отмечено снижение МПК на  $4,04\% \pm 4,84$  ( $\Delta$  между группами =  $4,29\%$ ; 95% ДИ: 1,93 – 6,66;  $p < 0,0003$ ).

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

В исследовании продолжительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 111 пациенток подросткового возраста, у 103 пациенток среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2 – L4) по сравнению с исходным показателем составило – 1,2%. Через 6 месяцев после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения у группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПК в сторону исходного показателя до уровня – 0,6%.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что

половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

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

### Распределение

Диеногест связывается с альбумином в плазме крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в плазме крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Кажущийся объем распределения диеногеста составляет 40 л.

### Метаболизм

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

Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 64 мл/мин.

### Выведение

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

### Равновесная концентрация

Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в плазме крови после ежедневного применения возрастает примерно в 1,24 раза, достигая

равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного применения препарата может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового применения.

#### Фармакокинетика у особых групп пациенток

##### *Пациентки с почечной недостаточностью*

Исследований фармакокинетики диеногеста у пациенток с нарушением функции почек не проводилось.

##### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

Фармакокинетика диеногеста у пациенток с печеночной недостаточностью не изучалась.

#### **Показания к применению**

- Лечение эндометриоза.

#### **Противопоказания**

Применение препарата Зафрилл<sup>®</sup> противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний/факторов риска, часть которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент.

- Острый венозный тромбоз/тромбофлебит, венозные тромбоэмболии (ВТЭ).
- Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с ангиопатией.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочной железы, или подозрение на них.
- Кровотечения из влагалища неясного генеза.
- Гиперчувствительность к диеногесту или любому из вспомогательных веществ.
- Беременность и период грудного вскармливания.

- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения диеногеста в данной возрастной группе).

Если какое-либо из данных состояний/заболеваний/факторов риска разовьется на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

### **С осторожностью**

Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбофлебит глубоких вен в анамнезе, наличие ВТЭ в личном и семейном анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

#### Беременность

Данные о применении диеногеста у беременных женщин очень ограничены. В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при введении диеногеста не выявлено. Применение препарата в период беременности противопоказано в связи с отсутствием необходимости терапии эндометриоза в период беременности.

#### Период грудного вскармливания

Прием препарата Зафрилл<sup>®</sup> в период грудного вскармливания противопоказан. Исследования на животных показали, что диеногест проникает в молоко лактирующих животных. Неизвестно, проникает ли диеногест в грудное молоко человека. Следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Зафрилл<sup>®</sup>.

Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема препарата Зафрилл<sup>®</sup> принимается исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии диеногестом для женщины.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

До начала приема препарата Зафрилл® необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции. В случае необходимости контрацепции используют негормональные методы (например, барьерный).

Начало приема препарата Зафрилл® возможно в любой день менструального цикла.

Препарат принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно, предпочтительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости. Следует принимать таблетки регулярно, вне зависимости от вагинального кровотечения. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием препарата Зафрилл® из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата.

В случае пропуска приема таблеток, рвоты и/или диареи (если это происходит в течение 3–4 часов после приема таблетки) эффективность препарата Зафрилл® может снижаться. В случае пропуска приема одной или нескольких таблеток женщина должна принять только одну таблетку сразу, как только она об этом вспомнит, затем на следующий день продолжать прием таблеток в обычное время. Если всасывание препарата нарушено из-за рвоты или диареи, также следует принять одну таблетку.

Длительность приема препарата – 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины.

#### Особые группы пациенток

##### *Девочки-подростки в возрасте до 18 лет*

Применение препарата у девочек-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности диеногеста в данной возрастной категории.

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

Обоснованные показания к применению препарата Зафрилл® у пожилых пациенток отсутствуют.

##### *Пациентки с печеночной недостаточностью*

Препарат Зафрилл® противопоказан пациенткам с заболеванием печени тяжелой степени – текущим или в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

##### *Пациентки с почечной недостаточностью*

Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции доз у пациенток с нарушением функции почек.

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции (НР) чаще возникают в первые месяцы после начала терапии препаратом Зафрилл<sup>®</sup> и уменьшаются при продолжении лечения. Возможны изменения характера кровотечений, например, «мажущие» кровянистые выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея. Самыми частыми НР, отмечаемыми при лечении диеногестом, являются головная боль, дискомфорт в молочных железах, депрессивное настроения и акне. Кроме того, у большинства пациенток, получающих диеногест, изменяется характер менструальных кровотечений. В течение первых 90 дней терапии диеногестом наблюдались следующие виды нарушений менструального цикла: аменорея, нечастые кровотечения, частые кровотечения, нерегулярные кровотечения, длительные кровотечения.

Ниже приведены НР, отмеченные при применении диеногеста.

НР, возможные при применении диеногеста, распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA, с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ. Частота определяется как «часто» ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и «нечасто» ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Частота НР рассчитана по обобщенным данным четырех клинических исследований, включавших 332 пациентки (100%).

<b>Класс систем органов (MedDRA)</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		Анемия
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Увеличение массы тела	Снижение массы тела Повышение аппетита
<b>Нарушения психики</b>	Депрессивное настроение Нарушение сна (включая бессонницу) Нервозность Потеря либидо Изменение настроения	Тревожность Депрессия Резкие перепады настроения
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль Мигрень	Дисбаланс вегетативной нервной системы



		Нарушение концентрации внимания
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>		Ощущение сухости глаз
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>		Звон в ушах
<b>Нарушения со стороны сердца</b>		«Ощущение сердцебиения»
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>		Неуточненное нарушение кровообращения Снижение артериального давления
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		Одышка
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Тошнота Боль в животе Метеоризм Ощущение распирания живота Рвота	Диарея Запор Дискомфорт в животе Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта Гингивит
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Акне Алопеция	Сухость кожи Гипергидроз Зуд Гирсутизм Онихоклазия Перхоть Дерматит Аномальный рост волос

		Реакции фоточувствительности Нарушения пигментации
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	Боль в спине	Боль в костях Спазм мышц Боль в конечностях Ощущение тяжести в конечностях
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		Инфекция мочевых путей (включая цистит)
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</b>	Дискомфорт в молочных железах Киста яичника «Приливы» Кровотечения из половых путей, в том числе «мажущие» кровянистые выделения	Кандидоз влагалища Сухость вульвы и влагалища Выделения из половых органов Боль в тазовой области Атрофический вульвовагинит Фиброзно-кистозная мастопатия Уплотнение ткани молочной железы
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	Астеническое состояние Раздражительность	Отек

### **Передозировка**

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, «мажущие» кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### Влияние других лекарственных средств на диеногест

Гестагены, в том числе диеногест, метаболизируются преимущественно с участием изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) в слизистой оболочке кишечника и печени. Следовательно, индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм гестагенов.

Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта диеногеста, а также вызывать НР, например, изменение характера маточных кровотечений.

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

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

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Индукция ферментов, как правило, отмечается через несколько дней после начала терапии, максимальная индукция отмечается в течение нескольких недель и затем может сохраняться в течение 4 недель после прекращения терапии.

Эффект индуктора CYP3A4 рифампицина изучался у здоровых женщин в постменопаузе.

При одновременном применении рифампицина с комбинацией эстрадиола валерат + диеногест отмечалось существенное снижение равновесной концентрации и системной экспозиции диеногеста. Системная экспозиция диеногеста при равновесной концентрации, определяемая по величине  $AUC_{(0-24\text{ ч})}$ , была снижена на 83%.

*Лекарственные средства с переменным влиянием на клиренс половых гормонов*

При одновременном применении с половыми гормонами многие комбинации ингибиторов протеаз и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы для лечения ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С могут увеличивать или уменьшать концентрации прогестагена в плазме крови. Суммарные эффекты этих изменений в некоторых случаях могут быть клинически значимыми.

### *Лекарственные средства, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)*

Диеногест является субстратом изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Одновременное применение высокоактивных ингибиторов CYP3A4 может повышать концентрации диеногеста в плазме крови.

Одновременное применение с сильным ингибитором ферментов CYP3A4 кетоконазолом приводило к увеличению величины  $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$  диеногеста в равновесной концентрации в 2,9 раз. Одновременное применение умеренного ингибитора эритромицина повышало  $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$  диеногеста в равновесной концентрации в 1,6 раз.

### Влияние диеногеста на другие лекарственные средства

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

Примечание: для уточнения возможных взаимодействий, пожалуйста, см. инструкции по применению сопутствующих лекарственных препаратов.

### Взаимодействие с пищевыми продуктами

Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на биодоступность диеногеста.

### Другие виды взаимодействия

Применение гестагенов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, плазменные концентрации белков – переносчиков, например, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена, показатели свертывания крови и фибринолиза.

Обычно эти взаимодействия не выходят за рамки нормальных лабораторных показателей.

### **Особые указания**

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

### Фертильность

На основании имеющихся данных, во время применения препарата у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест в дозировке 2 мг не является контрацептивным препаратом.

По имеющимся данным, физиологический менструальный цикл возвращается к норме в течение 2 месяцев после прекращения лечения диеногестом.

Вероятность наступления эктопической беременности выше у пациенток, принимающих с целью контрацепции препараты, содержащие только гестагенный компонент, по сравнению с пациентками, принимающими комбинированные пероральные контрацептивы. Таким образом, для женщин с внематочной беременностью в анамнезе или при непроходимости маточных труб следует оценивать соотношение пользы и риска перед применением диеногеста.

### Изменение характера кровотечений

У большинства женщин применение диеногеста влияет на характер менструальных кровотечений.

При применении диеногеста возможно усиление маточного кровотечения, например, у женщин с аденомиозом матки и лейомиомами матки. При тяжелом и продолжительном кровотечении возможно развитие анемии (иногда тяжелой). В случае анемии следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

### Нарушения кровообращения

В процессе эпидемиологических исследований показана недостаточно убедительная взаимосвязь между применением монопрепаратов прогестагена и повышением риска инфаркта миокарда или тромбоэмболии сосудов головного мозга. В большей степени риск сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний связан с возрастом, наличием артериальной гипертензии и курением. У женщин с гипертензией риск развития инсульта при приеме монопрепаратов прогестагена может незначительно увеличиваться. В отдельных исследованиях показано небольшое и статистически незначимое увеличение риска венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии) при использовании монопрепаратов прогестагена. Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются наличие ВТЭ в анамнезе у пациентов или в семейном анамнезе (ВТЭ у брата/сестры или родителя в возрасте менее 50 лет), возраст, ожирение, длительная иммобилизация, серьезное оперативное вмешательство или обширная травма. В таких

случаях следует прекратить прием диеногеста (не менее чем за четыре недели до плановой операции) и возобновлять прием не ранее чем через две недели после полного восстановления двигательной активности.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоза в послеродовом периоде. При развитии или подозрении на развитие артериального или венозного тромбоза применение препарата следует немедленно прекратить.

### Опухоли

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил незначительное увеличение относительного риска ( $OR = 1,24$ ) развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, принимающих на момент исследования пероральные контрацептивы, преимущественно комбинированные (эстроген + гестаген). Этот повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов (КОК).

Поскольку РМЖ редко встречается у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение количества подобных диагнозов у женщин, принимающих или недавно принимавших КОК, невелико по сравнению с общим риском РМЖ. Риск диагностирования РМЖ у женщин, применяющих монопрепараты прогестагена, примерно соответствует таковому при приеме КОК. Однако данные по монопрепаратам прогестагена получены в значительно меньших популяциях пациенток и являются менее убедительными, чем данные по КОК. Установить причинно-следственную связь на основе этих исследований не представляется возможным. Выявленная картина возрастания риска может обуславливаться более ранней диагностикой РМЖ у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, их биологическим действием или сочетанием этих факторов. У женщин, принимающих пероральные контрацептивы, выявляются более ранние клинические стадии РМЖ в сравнении с женщинами, никогда их не принимавших.

В редких случаях сообщалось о доброкачественных, и еще реже злокачественных опухолях печени у пациенток, принимающих диеногест. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. Если у женщины, принимающей препарат, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

### Изменения минеральной плотности костной ткани (МПК)

На фоне приема диеногеста было отмечено снижение МПК, поэтому необходимо оценивать ожидаемую пользу его применения по отношению к возможному риску для каждой пациентки, принимая во внимание возможность возникновения факторов риска развития остеопороза, особенно у пациенток с повышенным риском остеопороза, так как во время лечения диеногестом происходит умеренное снижение концентрации эндогенных эстрогенов. Женщинам любого возраста важно принимать препарат кальция и витамин D, вне зависимости от соблюдения определенной диеты или применения витаминных добавок.

### Другие состояния

Необходимо тщательное наблюдение за пациентками с наличием в анамнезе депрессии. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить.

В целом показано, что препарат не влияет на артериальное давление (АД) у женщин с нормальным АД. Тем не менее, если на фоне применения диеногеста возникает хроническая, клинически значимая артериальная гипертензия, рекомендуется отменить препарат и начать гипотензивное лечение.

При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, которые впервые появились во время беременности или предшествующего приема половых гормонов, препарат необходимо отменить.

Диеногест может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Пациентки с сахарным диабетом, особенно при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе, в период терапии диеногестом нуждаются в тщательном наблюдении.

В некоторых случаях возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме необходимо избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового облучения в период применения препарата.

В период терапии препаратом могут возникать персистирующие фолликулы в яичниках (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов не имеют клинических проявлений, хотя некоторые могут сопровождаться болью в области таза.

### Лактоза

В одной таблетке препарата Зафрилл<sup>®</sup> содержится 62,8 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, применение препарата противопоказано.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Не отмечено отрицательного влияния препарата Зафрилл<sup>®</sup> на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые 3 месяца применения препарата) отмечаются нарушения концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

### **Форма выпуска**

Таблетки, 2 мг

По 14 таблеток в блистере из ПВХ – алюминиевой фольги.

По 2 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец (держатель) регистрационного удостоверения:**

ОАО «Геден Рихтер»

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



**Производитель:**

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

**Организация, принимающая претензии от потребителей:**

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: (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства  
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



Волович Н.В.