ЛП-№(007346)-(РГ-RU) от 23.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДляЖенс фемини, 2,5 мг + 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дидрогестерон + эстрадиол.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг дидрогестерона и 0,5 мг эстрадиола (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДляЖенс фемини показан к применению у взрослых женщин для менопаузальной гормональной терапии (МГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее, чем через 12 месяцев после последней менструации).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

МГТ препаратом ДляЖенс фемини при естественной менопаузе не следует начинать ранее, чем через 12 месяцев после последней менструации. В случае менопаузы после оперативного вмешательства (двухсторонней овариэктомии, гистерэктомии с придатками) лечение можно начинать сразу после операции (по назначению врача в случае наличия симптомов).

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. Препарат ДляЖенс фемини принимают ежедневно в течение 28 дней в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки. Сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать прием препарата ДляЖенс фемини из новой упаковки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Для начала и продолжения МГТ расстройств, связанных с дефицитом эстрогенов, комбинацию дидрогестерон + эстрадиол следует применять в наименьшей эффективной дозе и в течение наименьшего периода времени.

Комбинированную МГТ в непрерывном режиме можно начинать с препарата ДляЖенс фемини в зависимости от времени после наступления менопаузы и тяжести симптомов дефицита эстрогенов. При необходимости в дальнейшем дозу гормонов можно корректировать соответствующим образом.

При переходе с другого препарата для МГТ с непрерывным последовательным или циклическим режимом приема, следует закончить текущий цикл и на следующий день после завершения перейти на прием препарата ДляЖенс фемини.

Женщинам, не получавшим ранее МГТ или при переходе с другого непрерывного комбинированного режима МГТ, прием препарата ДляЖенс фемини можно начинать в любой день.

Пропуск таблетки

Если женщина пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов, пропущенную таблетку принимать не следует, на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность «прорывных» маточных кровотечений или мажущих кровянистых выделений.

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Опыт применения препарата у пациенток пожилого возраста (≥ 65 лет) ограничен.

Дети

Отсутствуют показания к применению лекарственного препарата ДляЖенс фемини у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи, желательно в одно и то же время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дидрогестерону, эстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, или в анамнезе.
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения).
- Множественные или выраженные факторы риска развития артериального или венозного тромбоза, стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий.
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам/тромбоэмболиям, например: гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени (см. разделы 4.4 и 5.2).
- Порфирия.

Прием дидрогестерона+эстрадиола следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:

- желтухи и/или нарушений функции печени;
- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- впервые появившейся на фоне применения препаратов для МГТ мигренеподобной головной боли;
- беременности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития нежелательных реакций. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сведения о рисках, связанных с МГТ в случае преждевременной менопаузы, ограничены. Из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, соотношение «польза/риск» у них может быть более благоприятным, чем у женщин пожилого возраста.

Медицинское обследование

Перед назначением или возобновлением терапии дидрогестероном+эстрадиолом необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое обследования (в том числе и молочных желез) пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения дидрогестероном+эстрадиолом рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев. Целесообразно проведение инструментальных методов исследования (например, маммография) для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы в отношении возможных изменений в молочных железах, о которых следует сообщить лечащему врачу (см. подраздел «Рак молочной железы»).

Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени.

Состояния, которые требуют медицинского наблюдения

Применение препаратов для МГТ, в том числе дидрогестерона+эстрадиола, требует медицинского наблюдения при наличии какого-либо из перечисленных ниже заболеваний/состояний и факторов риска:

- Лейомиома матки, эндометриоз.
- Факторы риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
- Наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы).
- Артериальная гипертензия.
- Доброкачественные опухоли печени.
- Сахарный диабет, как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия.
- Холелитиаз.
- Мигрень или сильная головная боль.
- Системная красная волчанка.
- Гиперплазия эндометрия в анамнезе.
- Эпилепсия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Бронхиальная астма.
- Отосклероз.

Следует принимать во внимание, что данные заболевания/состояния и факторы риска могут рецидивировать или усилиться во время терапии дидрогестероном+эстрадиолом.

Причины для немедленного прекращения лечения

Прием дидрогестерона+эстрадиола следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:

- желтухи и/или нарушений функции печени;
- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- впервые появившейся на фоне применения препаратов для МГТ мигренеподобной головной боли;
- беременности.

Гиперплазия и рак эндометрия

- У женщин с сохраненной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при длительной монотерапии эстрогенами. Риск развития рака эндометрия при применении пациентками только эстрогенов зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с пациентками, не получающими терапию (см. раздел 4.8); риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии.

  У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется применение препаратов для МГТ, содержащих только эстроген, в связи с повышенным риском развития рака эндометрия.
- Циклическое применение прогестагена (по крайней мере в течение 12 дней 28-дневного цикла), или применение комбинированных препаратов для МГТ в непрерывном режиме у женщин с сохраненной маткой может предотвратить повышенный эстрогенами риск гиперплазии и рака эндометрия.

  В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости – проведение гистологического (цитологического) исследования.
- В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться «прорывные» кровотечения и/или скудные кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Рак молочной железы

Результаты клинических исследований указывают на повышенный риск развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, получающих МГТ монопрепаратами эстрогена или комбинированными препаратами (эстроген+прогестаген). Этот риск зависит от продолжительности МГТ. У женщин, принимающих комбинированные препараты для МГТ более 5 лет, риск развития РМЖ может увеличиться до 2-х раз.

МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (исследование «Инициатива во имя здоровья женщины» (WHI)) и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований показали повышение риска развития РМЖ у женщин, принимающих МГТ комбинированными (эстроген + прогестаген) препаратами. Повышенный риск РМЖ наблюдается примерно через 3 (1–4) года МГТ (см. раздел 4.8).

Терапия только эстрогеном

По результатам исследования WHI не отмечалось повышения риска развития РМЖ у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших МГТ только эстрогеном.

Данные результатов, полученных при проведении масштабного метаанализа, свидетельствуют об уменьшении повышенного риска РМЖ после прекращения МГТ. Время, необходимое для возвращения к исходному уровню риска зависит от продолжительности терапии. Если МГТ проводилась более 5 лет, риск развития РМЖ может сохраняться в течение 10 лет и более.

В большинстве наблюдательных исследований было показано небольшое повышение риска РМЖ, при этом, данный риск у женщин, получающих терапию только эстрогенами, был ниже, чем у женщин, получающих комбинированную терапию эстроген-прогестагеном (см. раздел 4.8).

На фоне МГТ, особенно МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами, наблюдается увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование РМЖ.

Рак яичников

Рак яичников встречается значительно реже РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные в результате проведения крупномасштабного метаанализа, свидетельствуют о незначительном повышении риска развития рака яичников у женщин, получающих МГТ как комбинированными препаратами, так и препаратами, содержащими только эстроген.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По данным проведенных исследований риск развития рака яичников повышается при длительности терапии более 5 лет, а после ее прекращения постепенно снижается.

Результаты ряда других исследований, включая WHI, указывают на то, что комбинированная МГТ связана с аналогичным или несколько меньшим риском развития рака яичников (см. раздел 4.8).

Венозная тромбоэмболия

- МГТ связана с 1,3 – 3-кратным риском развития ВТЭ, т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии лёгочной артерии. Развитие такого осложнения наиболее вероятно в течение первого года МГТ.
- При наличии в семейном анамнезе тромбозов/тромбоэмболий у родственников 1-й степени родства в возрасте менее 50 лет, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза (в ходе скрининга выявляется только часть нарушений системы свертывания крови). Необходима тщательная оценка соотношения ожидаемой пользы к возможному риску проведения МГТ у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты в постоянном режиме. При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае серьезности или тяжести дефекта (например, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S или C, а также при комбинации дефектов) дидрогестерон+эстрадиол противопоказан (см. раздел 4.3).

  Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, назначение дидрогестерона+эстрадиола, который увеличивает этот риск, противопоказано.
- В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2), беременность или послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

  В послеоперационном периоде обязательным является проведение профилактики ВТЭ.

  Для предотвращения ВТЭ в случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства, большой операции, операции на нижних конечностях, в области таза или нейрохирургической операции, обширной травмы прием препарата прекращают и возобновляют только до полного восстановления мобильности женщины. В случае

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

планового оперативного вмешательства прием препарата прекращают за 4–6 недель до операции.

- Если ВТЭ развивается уже после начала терапии, то следует прекратить прием препарата, а пациентки должны быть информированы, что они должны немедленно обратиться к своему врачу в случае возникновения каких-либо возможных симптомов тромбоза/тромбоэмболии (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено свидетельств защитного действия МГТ в отношении инфаркта миокарда у женщин с/без ИБС, которые получали МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами или только эстрогеном.

МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами

Относительный риск ИБС во время применения МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема МГТ комбинированными (эстроген+прогестаген) препаратами у здоровых женщин предменопаузального возраста очень невелико, однако оно увеличивается с возрастом. Риск немного выше у женщин в возрасте старше 60 лет.

Риск ишемического инсульта

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогеном связана с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при применении препаратов для МГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или времени наступления менопаузы, однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом общий риск инсульта у женщин, получающих МГТ, будет повышаться с возрастом (см. раздел 4.8).

Гепатит С/Повышение АЛТ

Во время клинических исследований с пациентками, получавшими лечение от инфекций, вызванных вирусом гепатита С (ВГС), комбинированным режимом омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, повышение АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, было значительно более частым у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. Кроме того, также среди пациенток,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

получавших глекапревир/пибрентасвир, повышение активности АЛТ наблюдалось у женщин, применявших лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, которые содержат эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения АЛТ была такой же, как у женщин, не получающих никаких эстрогенов; однако из-за ограниченного числа женщин, принимавших эстрогены типа эстрадиола, следует соблюдать осторожность при одновременном применении омбитасвира/паритапревира/ритонавира с комбинированным режимом, состоящим из омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него, а также с режимом, состоящим из глекапревира/пибрентасвира (см. раздел 4.5).

Другие состояния

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациенток с нарушением функции почек и сердца. Данной группе пациенток следует находиться под медицинским наблюдением. У пациенток с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для МГТ в очень редких случаях может значительно повышаться концентрация триглицеридов в плазме крови, что способствует развитию панкреатита.

Экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.

Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (определяется на основании содержания йода, связанного с белками плазмы), концентрации тироксина (Т4) – хроматографический или радиоиммунный анализ или трийодтиронина (Т3) – радиоиммунный анализ. Тест захвата меченного трийодтиронина показывает повышенный уровень тироксинсвязывающего глобулина. Концентрации свободного гормона Т3 и Т4 остаются неизменными. Концентрации других связывающих белков в плазме крови (например, транскортин и глобулин, связывающий половые гормоны) могут также повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих глюкокортикостероидов и половых гормонов.

Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно увеличение концентрации других плазменных белков (ренин-ангиотензиновая система, α-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Применение МГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

риска развития деменции у женщин, начавших применение МГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

Дидрогестерон+эстрадиол не является контрацептивным средством.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на комбинацию эстроген+прогестаген

- Метаболизм эстрогена и прогестагена может усиливаться при одновременном приёме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени системы цитохрома Р450 (изоферментов CYP2B6, 3A4, 3A5, 3A7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин), противомикробными и противовирусными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).
- Препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут усиливать метаболизм эстрогена и прогестагена.
- Ритонавир и нелфинавир хотя и известны как сильные ингибиторы CYP3A4, A5, A7, при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм.
- Усиление метаболизма эстрогена и прогестагена клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и появлением кровянистых выделений из влагалища.

Влияние МГТ с эстрогенами в составе на другие лекарственные средства

Сообщается, что гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, значительно снижают концентрацию ламотриджина в плазме крови при их одновременном применении из-за усиления процесса глюкуронидации ламотриджина. Это может снизить контроль над судорожными припадками. Хотя потенциальное взаимодействие между препаратами для менопаузальной гормональной терапии и ламотриджином не изучалось, ожидается, что подобное взаимодействие существует и при одновременном применении у женщин может привести к снижению контроля над судорожными припадками.

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Во время клинических исследований у пациенток с вирусом гепатита С, получающих комбинированный режим лечения омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дасабувиром и без него, повышение АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, было значительно более частым у женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, которые содержат эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения АЛТ была такой же, как у женщин, не получающих никаких эстрогенов; однако из-за ограниченного числа женщин, принимавших эстрогены типа эстрадиола, следует соблюдать осторожность при одновременном применении омбитасвира/паритапревира/ритонавира с комбинированным режимом, состоящим из омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него, а также с режимом, состоящим из глекапревира/пибрентасвира (см. раздел 4.4).

Влияние эстрогена на другие лекарственные средства

Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет конкурентного связывания с ферментами (CYP 450), участвующими в их биотрансформации. Это необходимо учитывать для препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP3A4, 3A3), фентанил (CYP3A4) и теофиллин (CYP1A2), так как данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня. В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за приёмом лекарственных средств в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина.

Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение дидрогестерона+эстрадиола во время беременности противопоказано.

При возникновении беременности на фоне приема препарата, следует немедленно прекратить его применение.

Результаты большинства эпидемиологических исследований с анализом данных касательно случайного приема комбинации эстрогена и прогестагена в ранние сроки беременности, свидетельствуют об отсутствии тератогенного и фетотоксического действия препаратов. Имеющиеся данные о применении комбинации дидрогестерон+эстрадиол беременными женщинами ограничены.

Лактация

Применение дидрогестерона+эстрадиола в период лактации противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фертильность

Дидрогестерон+эстрадиол не применяется у женщин репродуктивного возраста.

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

Препарат не оказывает значимого влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию комбинацией дидрогестерон+эстрадиол, наиболее часто встречались: головная боль, боль в животе, напряженность/болезненность молочных желез и боль в спине.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии комбинацией дидрогестерон+эстрадиол, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс (СОК)	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Инфекции и инвазии		Кандидоз влагалища	Цистит	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Увеличение размера миомы	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Гемолитическая анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствитель-ность	
Психические нарушения		Депрессия, нервозность	Изменение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень, головокружение		Менингиома*
Нарушения со				Увеличение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

стороны органа зрения				кривизны роговицы*, непереносимость контактных линз*
Нарушения со стороны сердца				Инфаркт сердца
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия, артериит, заболевания периферических сосудов, варикозное расширение вен	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Тошнота, рвота, метеоризм	Диспепсия	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени (иногда в сочетании с желтухой, астенией или недомоганием), заболевания желчного пузыря	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница и зуд		Ангионевротический отек, узловатая эритема, сосудистая пурпура; хлоазма или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине (пояснице)			Судороги мышц нижних конечностей*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Напряжение/ болезненность молочных желез	Нарушения менструального цикла (включая «мажущие» кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагию,	Увеличение молочных желез, предменструально-подобный синдром	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		меноррагию, олиго- / аменорею, нерегулярные менструации, дисменорею), боль в области таза, изменение влагалищной секреции		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки		
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Снижение массы тела	

* Нежелательные реакции, полученные из спонтанных сообщений, были включены в частоту «редко».

Описание отдельных нежелательных реакций

Другие нежелательные реакции, вызванные применением комбинации эстрогена и прогестагена (включая дидрогестерон+эстрадиол):

- Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: эстрогензависимые доброкачественные и злокачественные новообразования, в том числе рак эндометрия и рак яичников. Увеличение размеров прогестагензависимых новообразований, в том числе менингиомы.
- Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.
- Нарушения метаболизма и питания: гипертриглицеридемия, ухудшение течения сопутствующей порфирии.
- Нарушения со стороны нервной системы: риск развития деменции, хорея, провоцирование приступов эпилепсии.
- Нарушения со стороны сосудов: артериальная тромбоэмболия.
- Желудочно-кишечные нарушения: панкреатит (у пациенток с гипертриглицеридемией).
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: многоформная эритема.
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи, цистит.
- Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия, эрозия шейки матки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации тиреоидных гормонов в плазме крови.

Риск развития РМЖ

Сообщается о 2-кратном повышении риска диагностирования РМЖ у женщин, принимающих комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами более 5 лет. Повышенный риск у получающих терапию только эстрогенами ниже, чем у получающих комбинированную терапию эстроген-прогестагеном. Уровень риска зависит от продолжительности применения препарата (см. раздел 4.4).

Далее представлены расчетные величины абсолютного риска, определенные по результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого испытания (исследование WHI) и крупнейшего мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований.

Крупнейший мета-анализ проспективных эпидемиологических исследований

Расчетный дополнительный риск рака молочной железы после 5-летнего лечения у женщин с ИМТ 27 (кг/м^2).

Возраст на момент начала МГТ (годы)	Частота на 1000 пациенток, никогда не получавших МГТ, за 5-летний период (50–54 года)	Отношение рисков	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших МГТ через 5 лет
МГТ в виде монотерапии эстроген-содержащими препаратами			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия			
50	13,3	1,6	8,0

Примечание: так как заболеваемость РМЖ различается в странах Евросоюза, количество дополнительных случаев РМЖ также меняется пропорционально.

Расчетный дополнительный риск рака молочной железы после 10-летнего применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м^2)

Возраст на момент начала МГТ (годы)	Частота на 1000 пациенток, никогда не получавших МГТ, за 10-летний период (50–59 лет)[1]	Отношение рисков	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, применявших МГТ, через 10 лет
МГТ в виде монотерапии эстроген-содержащими препаратами			
50	26,6	1,3	7,1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия			
50	26,6	1,8	20,8

[1] С учетом фоновой частоты у женщин с ИМТ 27 (кг/м^2) в Англии в 2015 г.
Примечание. Поскольку исходная частота случаев рака молочной железы является разной в каждой стране Евросоюза, число дополнительных случаев рака молочной железы также будет отличаться в пропорциональном соотношении.

Исследования WHI (США) — дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Эстроген-содержащие препараты (конъюгированные лошадиные эстрогены)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6 – 0)[2]
Эстроген + прогестаген (конъюгированные лошадиные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат)[1]			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)

[1] Когда анализ был ограничен женщинами, которые никогда не принимали МГТ до включения в исследование, не было обнаружено повышения риска в первые 5 лет лечения: после 5 лет риск был выше, чем у никогда не принимавших МГТ.
[2] Группа женщин в исследовании WHI с удаленной маткой, у которых не обнаружено повышение риска РМЖ.

Рак эндометрия (РЭ)

Женщины в постменопаузе с неудаленной маткой

Риск РЭ составляет примерно 5 случаев на 1000 женщин с маткой, не использующих МГТ. Женщинам с маткой не рекомендуются препараты МГТ, содержащие только эстрогены, так как это повышает риск РЭ. В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы, повышение риска РЭ по результатам эпидемиологических исследований варьирует от 5 до 55 дополнительных диагностированных случаев на каждые 1000 женщин в возрасте 50–65 лет.

Добавление прогестагенов к монотерапии эстрогенами минимум в течение 12 дней цикла значительно сокращает этот повышенный риск. В исследовании MWS (Million Women Study) применение комбинированных (циклических или непрерывных) режимов МГТ на протяжение 5 лет не повышало риска рака эндометрия (относительный риск — 1 (0,8 – 1,2)).

Рак яичника

Применение МГТ только эстрогеном или комбинированная МГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалось незначительным повышением риска диагностированного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рака яичников. Данные метаанализа 52 эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время МГТ по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали МГТ (отношение риска 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших МГТ в течение 5 лет, это привело приблизительно к одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали МГТ, приблизительно у двух женщин из 2000 диагностируется рак яичников в течение 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии

При МГТ относительный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбозов глубоких вен нижних конечностей или легочной артерии повышается в 1,3–3,0 раза. Такое осложнение более вероятно в первый год МГТ, чем в последующие годы. Результаты исследования WHI представлены ниже:

Исследования WHI (США). Дополнительный риск ВТЭ в течение 5 лет применения

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших МГТ
Пероральное применение эстрогенов в виде монотерапии[1]			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3 – 10)
Комбинированная пероральная эстроген-прогестагеновая терапия			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1 – 13)

[1] Исследования с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе

Риск ишемической болезни сердца незначительно повышен в группе пациенток комбинированной МГТ в возрасте старше 60 лет.

Риск ишемического инсульта (ИИ)

Прием моноэстрогеновых и комбинированных препаратов МГТ связывают с повышением относительного риска развития ишемического инсульта до 1,5 раз. Риск геморрагического инсульта не повышается во время МГТ.

Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности МГТ, но, так как исходный риск сильно зависит от возраста, то в итоге риск инсульта у женщин на МГТ увеличивается с возрастом.

Исследования WHI, комбинированные. Дополнительный риск ишемического инсульта[1] в течение 5 лет применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Возраст	Заболеваемость на 1000 женщин, принимавших плацебо на протяжении 5 лет	Отношение рисков и 95% ДИ	Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших МГТ в течение 5 лет
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1 – 5)

[1] ишемический и геморрагический инсульт не разделены

Сообщение 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:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Эстрадиол и дидрогестерон – вещества с низкой токсичностью.

Симптомы

В случае передозировки могут развиться такие симптомы, как: тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение «отмены».

Лечение

Симптоматическое.

Информация, приведенная выше, также применима в случае неумышленной передозировки у детей при случайном приеме препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гестагены в комбинации с эстрогенами; гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Код АТХ: G03FA14.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Дидрогестерон+эстрадиол представляет собой комбинированный препарат для МГТ и содержит 2 действующих вещества: эстроген эстрадиол и прогестаген дидрогестерон.

Одно из действующих веществ препарата – синтетический 17β-эстрадиол, идентичен по химическому составу и биологическому действию эндогенному женскому половому гормону человека эстрадиолу. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в организме женщины в постменопаузе и купирует симптомы менопаузы в течение первых недель терапии.

Прогестаген дидрогестерон эффективен при приеме внутрь и обладает схожей с парентерально вводимым прогестероном активностью. При проведении МГТ применение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым риск развития гиперплазии эндометрия на фоне приема эстрогена у женщин с сохраненной маткой.

Информация, полученная в ходе клинических исследований

Влияние на выраженность менопаузальных симптомов

При применении дидрогестерон + эстрадиол ослабление менопаузальных симптомов достигалось в течение первых недель лечения: снижение частоты «приливов» средней тяжести и тяжелой степени было статистически достоверным по сравнению с плацебо, начиная с 4 недели терапии.

Количество умеренных и выраженных «приливов» далее снижалось до прекращения терапии на 13 неделе.

Влияние на выраженность симптомов, связанных с нехваткой эстрогенов, и характер кровотечений

В ходе клинических исследований было показано, что дидрогестерон + эстрадиол обеспечивает ослабление симптомов, связанных с нехваткой эстрогенов, и характера кровотечений. В двух исследованиях аменорея (отсутствие кровотечения и кровянистых выделений) наблюдалась у 91 % и 88 % женщин соответственно в течение 10–12 месяцев с начала лечения. Нерегулярные кровотечения или кровянистые выделения появились у 10 % и 21 % женщин соответственно в течение первых трех месяцев лечения и у 9 % и 12 % – в течение 10–12 месяцев с начала лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эстрадиол

Абсорбция

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ниже приводится таблица со средними значениями фармакокинетических параметров стабильного состояния эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для дозы эстрадиола 0,5 мг:

Эстрадиол 0,5 мг

	E2	E1	E1S
C_{max}	34,8 (30,4) (пг/мл)	182 (110) (пг/мл)	6,98 (3,32) (нг/мл)
C_{av}	21,5 (16,0) (пг/мл)	-	-
AUC $_{0\text{-}t}$	516 (383) (пг*ч/мл)	2959 (2135) (пг*ч/мл)	82,0 (42,6) (нг*ч/мл)

Распределение

Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Приблизительно 98–99% дозы эстрадиола связываются с белками плазмы, из которых приблизительно 30–52% с альбумином и приблизительно 46–69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Метаболизм

После приема препарата внутрь, эстрадиол быстро метаболизируется. Основные неконъюгированный и конъюгированный метаболиты — эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут проявлять эстрогенную активность как сами, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат может подвергаться внутрипеченочному метаболизму.

Элиминация

Эстрон и эстрадиол выводятся с мочой, преимущественно в форме глюкуронидов. Период полувыведения составляет 10–16 часов. Эстрогены выделяются с молоком кормящих матерей.

Время достижения равновесной концентрации

При ежедневном приеме таблеток препарата в дозировке 0,5 мг + 2,5 мг внутрь, равновесная концентрация эстрадиола достигается после 5 дней приема, чаще всего к 8–11 дням.

Дидрогестерон

Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) от 0,5 до 1,5 часов. Абсолютная биодоступность дидрогестерона при дозе 20 мг внутрь (при сравнении с 7,8 мг внутривенно) составляет 28%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров стабильного состояния дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерона (ДГД) для дидрогестерона в дозе 2,5 мг.

Дидрогестерон 2,5 мг

	Д	ДГД
C_{max} (нг/мл)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C_{min}(нг/мл)	0,0309 (0,0209)	-
C_{av}(нг/мл)	0,117 (0,0455)	-
$AUC_{0-\tau}$ (нг*ч/мл)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

После однократного приема пища задерживает пиковую концентрацию дидрогестерона в плазме примерно на 1 час, что приводит к снижению пиковых концентраций дидрогестерона в плазме примерно на 20%, не влияя на степень экспозиции дидрогестерона и ДГД.

Распределение

После перорального приема дидрогестерона видимый объем распределения является значительным и составляет около 22000 л. Дидрогестерон и ДГД связываются с протеинами плазмы крови более, чем на 90%.

Метаболизм

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20-α-дигидродидрогестерона (ДГД) достигает пика через тот же промежуток времени, что и дидрогестерон. Концентрация ДГД в плазме крови значительно выше, чем дидрогестерона.

Отношения AUC (площади под кривой) и C*max* (максимальной концентрации) ДГД и дидрогестерона составляют примерно 25 и 20, соответственно. Средний период полувыведения дидрогестерона и ДГД составляет около 15 часов. Общей особенностью всех метаболитов является то, что конфигурация родительского соединения 4,6-диен-3-она остается неизменной и отсутствие 17-альфа-гидроксилирования. Это объясняет отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Элиминация

После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Видимый общий клиренс дидрогестерона из плазмы в организме является высоким и составляет примерно 20 л/мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 часа. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

Время достижения равновесной концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетика носит линейный характер, как при однократном, так и многократном дозировании в интервале от 2,5 до 20 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика Д и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы.

Равновесная концентрация обычно достигалась через 3 дня лечения.

5.3. Данные доклинической безопасности

Отсутствуют соответствующие доклинические данные, которые дополняли бы данные, уже указанные в других разделах Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза Е15

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка (белая)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

или

Гипромеллоза Е5 или D5

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль)

Титана диоксид (Е171)

Полисорбат 80 (Твин 80)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 3 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Пачки помещают в групповую тару.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата ДляЖенс фемини доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/