ЛП-№(008289)-(РГ-RU) от 26.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДляЖенс климо, 2 мг и 0,15 мг + 2 мг, набор таблеток, покрытых оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: эстрадиол и левоноргестрел + эстрадиол.

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка, покрытая оболочкой белого цвета, содержит 2 мг эстрадиола (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол, сахароза (см. разделы 4.3, 4.4).

Левоноргестрел + эстрадиол, 0,15 мг + 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка, покрытая оболочкой желтого цвета, содержит 0,15 мг левоноргестрела и 2 мг эстрадиола (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол, сахароза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых оболочкой.

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Левоноргестрел + эстрадиол, 0,15 мг + 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДляЖенс климо показан к применению у взрослых от 18 лет:

- Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при симптомах дефицита эстрогенов у женщин с интактной (сохраненной) маткой в перименопаузе, но не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации, и в постменопаузе, в случае естественной менопаузы или сразу же после менопаузы в результате хирургического вмешательства, например, после двусторонней овариэктомии или лучевой терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Профилактика остеопороза в постменопаузе у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза.

Опыт применения комбинации левоноргестрел+эстрадиол у женщин в возрасте старше 65 лет ограничен.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат ДляЖенс климо применяется для циклического режима МГТ.

Каждая упаковка препарата ДляЖенс климо содержит 21 таблетку: в течение первых 9 дней принимают по 1 белой таблетке в сутки, затем в течение следующих 12 дней – по 1 желтой таблетке. После того как будут приняты все таблетки в упаковке следует 7-дневный перерыв в приеме препарата, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение (кровотечение «отмены»), обычно на 2–3 день после приема последней таблетки препарата.

После 7-дневного перерыва начинают прием препарата ДляЖенс климо из новой упаковки, независимо от того закончилось или начинается кровотечение (т.о. прием первой таблетки из новой упаковки начинается в тот же день недели, что и прием первой таблетки из предыдущей упаковки).

Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Начало приема препарата ДляЖенс климо, если ранее препараты для МГТ не применялись

Начинать прием препарата можно в любой день.

При переводе женщины с непрерывного режима применения комбинированного препарата для МГТ на препарат ДляЖенс климо

Прием препарата начинают на следующий день после завершения приема предыдущего препарата для МГТ.

При переводе женщины с циклического режима применения другого комбинированного препарата для МГТ на препарат ДляЖенс климо

Прием препарата ДляЖенс климо начинается на следующий день после окончания перерыва в приеме предыдущего комбинированного препарата для МГТ.

Пропуск приема препарата

Если женщина забыла принять препарат ДляЖенс климо в обычное время, и с момента планируемого приема прошло не более 12 часов, следует принять пропущенную дозу препарата сразу же, как только женщина вспомнит об этом. Следующая таблетка принимается в обычное время.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки более 36 часов), пропущенную дозу принимать не нужно. Прием препарата ДляЖенс климо должен быть продолжен на следующий день в обычное время.

Пропуск приема препарата повышает вероятность «прорывного» кровотечения или кровянистых выделений.

Нельзя принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Препарат противопоказан для применения у детей.

Способ применения

Таблетки следует принимать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтительно принимать препарат вечером.

4.3. Противопоказания

Применение препарата ДляЖенс климо, как и других препаратов для МГТ, противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний или факторов риска. При возникновении впервые или выявлении каких-либо из этих состояний/заболеваний или факторов риска на фоне МГТ, следует немедленно прекратить прием препарата ДляЖенс климо и проконсультироваться с врачом:

- гиперчувствительность к эстрадиола гемигидрату, левоноргестрелу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- диагностированный или подозреваемый рак молочной железы (РМЖ), или наличие РМЖ в анамнезе;
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия);
- наличие венозного тромбоза или тромбоэмболии (ВТЭ) в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- диагностированная врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (например, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- острые заболевания печени или заболевания печени тяжелой степени в анамнезе (если показатели функциональной пробы печени не нормализовались);
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- порфирия;
- беременность и период грудного вскармливания;
- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат ДляЖенс климо следует применять под тщательным наблюдением врача при наличии (в том числе в анамнезе) любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска. Это применимо даже в том случае, если одно из нижеперечисленных заболеваний/состояний возникло или обострилось в ходе текущей МГТ:

- лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий;
- факторы риска развития эстрогензависимых опухолей, в том числе, наличие в семейном анамнезе РМЖ у родственников 1-й линии (мать, сестры);
- артериальная гипертензия;
- доброкачественные опухоли печени (например, гепатоцеллюлярная аденома);
- сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее;
- гипертриглицеридемия в анамнезе (см. подраздел «Особые указания»);
- холелитиаз;
- ранее выявленные гипербилирубинемии;
- наследственный ангионевротический отек (см. подраздел «Особые указания»);
- хроническая сердечная или почечная недостаточность (см. подраздел «Особые указания»);
- мигрень или сильная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- фиброзно-кистозная мастопатия;
- врожденная тяжелая дислипидемия;
- крайняя степень ожирения;
- серповидно-клеточная анемия.

Особые указания

МГТ необходимо начинать исключительно для лечения симптомов постменопаузы, негативно влияющих на качество жизни женщины. Не менее 1 раза в год следует проводить тщательную оценку соотношения «польза-риск» применения препарата ДляЖенс климо, продолжение терапии обосновано только в случае превышения ожидаемой пользы над возможными рисками.

Имеются ограниченные данные в отношении рисков, связанных с МГТ при лечении преждевременной менопаузы. Ввиду низкого уровня исходного риска соотношение «польза-риск» у молодых женщин может быть более благоприятным, чем у женщин старшего возраста.

Лечение препаратом ДляЖенс климо не предотвращает беременность и не защищает от ВИЧ или других заболеваний, передающихся половым путем.

Медицинское обследование/наблюдение

Перед началом или возобновлением МГТ после ее прерывания у женщины следует собрать подробный индивидуальный и семейный анамнез. При проведении физикального обследования (включая обследование органов брюшной полости и малого таза, и молочных желез) необходимо руководствоваться имеющимися в анамнезе заболеваниями, а также противопоказаниями и предупреждениями, касающимися применения препарата ДляЖенс климо. Во время лечения рекомендуется проведение регулярных обследований, частота и объем которых зависят от индивидуального риска у конкретной женщины.

Женщинам следует рекомендовать сообщать о любых обнаруженных изменениях в молочной железе лечащему врачу (см. подраздел «Рак молочной железы»). Обследования, включая визуализирующие исследования, такие как маммография, должны проводиться в соответствии с действующими стандартами профилактической практики и клиническими показаниями в каждом конкретном случае.

Причины для немедленной отмены терапии

Терапию препаратом ДляЖенс климо **следует немедленно прекратить** в случае выявления противопоказания к его применению или при возникновении следующих состояний:

- желтуха или ухудшения функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- возникновения головной боли по типу мигрени;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- беременность;
- внезапные нарушения зрения.

Гиперплазия и рак эндометрия

У женщин с сохраненной маткой повышается риск развития гиперплазии и рака эндометрия при длительной монотерапии эстрогенами. В зависимости от периода применения и дозы эстрогенов, имелись сообщения об увеличении риска развития рака эндометрия у женщин, получающих монотерапию эстрогенами, в 2-12 раз по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ (см. раздел 4.8). После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться в течение 10 лет. Добавление гестагена циклично в течение не менее 12 дней в каждом цикле или применение комбинированной (эстроген + гестаген) МГТ в непрерывном режиме может предотвратить чрезмерный риск, связанный с монотерапией эстрогеном.

В течение первых месяцев применения препарата ДляЖенс климо возможны мажущие выделения или «прорывное» кровотечение. При появлении мажущих выделений/кровотечений из влагалища через несколько месяцев после начала приема препарата или их сохранении после прекращения МГТ необходимо проведение соответствующего обследования для исключения злокачественных новообразований эндометрия (включая биопсию эндометрия). Женщина должна быть проинформирована о необходимости сообщить лечащему врачу в случае появления или продолжающегося кровотечения из половых путей.

Рак молочной железы

При проведении МГТ увеличивается риск развития РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и гестагеном, а также у получающих МГТ только эстрогеном. Риск развития РМЖ зависит от длительности приема МГТ.

Комбинированная МГТ эстрогеном и гестагеном

Результаты эпидемиологических исследований и исследования «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI, США) показали повышенный риск развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ эстрогеном и гестагеном, примерно после 3 лет применения.

МГТ только эстрогеном

Исследование WHI, США не показало повышенного риска развития РМЖ у женщин с гистерэктомией, получающих МГТ только эстрогеном. Наблюдательные исследования выявили, в основном, небольшое увеличение частоты РМЖ при монотерапии эстрогеном. Повышение риска было существенно ниже, чем при МГТ комбинацией эстрогена с гестагеном.

Повышенный риск развития РМЖ становился заметным через несколько лет применения, но возвращался к исходному риску с учетом возраста и в зависимости от

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

продолжительности лечения. Если МГТ применяют более 5 лет, данный риск может сохраняться в течение 10 лет и больше.

МГТ, особенно комбинированными препаратами, может увеличивать плотность ткани молочной железы при маммографии, что может затруднять рентгенологическое диагностирование РМЖ.

Рак яичников

Рак яичников развивается значительно реже, чем РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные в ходе масштабного мета-анализа, показали, что МГТ только эстрогеном или комбинацией эстрогена с гестагеном (не менее 5 лет) была сопряжена с небольшим повышением риска развития рака яичников. Повышенный риск снижается с течением времени после прекращения МГТ.

Результаты некоторых исследований, в том числе исследования WHI, США свидетельствуют о том, что длительная МГТ комбинированными препаратами имеет сходный или незначительно меньший риск.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

МГТ связана с увеличением риска развития ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1,3–3 раза. Вероятность развития ВТЭ выше в течение первого года применения МГТ, чем в более поздние сроки.

У женщин с подтвержденным тромбофилическим состоянием существует высокий риск развития ВТЭ, а МГТ может дополнительно его увеличивать. В связи с чем, проведение МГТ у таких женщин **противопоказано** (см. раздел 4.3).

К факторам риска развития ВТЭ относятся: прием эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, избыточная масса тела (индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м²), беременность и послеродовый период, системная красная волчанка и злокачественные новообразования.

Не существует единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

После любого хирургического вмешательства следует рассмотреть возможность применения профилактических мер с целью с предупреждения развития ВТЭ. В случае длительной иммобилизации, обусловленной плановым оперативным вмешательством, следует временно прекратить МГТ за 4-6 недель до операции и возобновить только после полного восстановления мобильности женщины.

У женщин без ВТЭ в анамнезе, но с наличием ВТЭ в молодом возрасте у родственников первой степени родства, следует рассмотреть возможность скрининга на тромбофилию, предварительно обсудив с женщиной всего его ограничения (скрининг позволяет выявить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

только ряд тромбофилических нарушений). Применение МГТ **противопоказано**, если выявлено тромбофилическое расстройство, и в семейном анамнезе женщины имеются случаи тромбоза, или если выявлено серьезное тромбофилическое нарушение (например, дефицит антитромбина III, протеина S и/или протеина С или их комбинации).

Для женщин, получающим длительное лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения «польза-риск» МГТ.

В случае развития ВТЭ прием препарата ДляЖенс климо следует немедленно прекратить.

Женщина должна быть проинформирована о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении симптомов, которые могут указывать на развитие тромбоэмболии (например, отека или болезненности по ходу вены нижней конечности, внезапной боли в груди, одышки и т.д.).

Артериальная тромбоэмболия (АТЭ)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено данных, свидетельствующих, что МГТ комбинированными препаратами или монотерапия эстрогеном могут предупреждать развитие инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

Монотерапия эстрогенами

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований у женщин с гистерэктомией в анамнезе риск развития ИБС при МГТ только эстрогеном не увеличивается.

Комбинированная МГТ эстрогеном и гестагеном

Относительный риск развития ИБС несколько увеличивается при МГТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген). Поскольку исходный риск ИБС в значительной мере зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных МГТ комбинированными препаратами, у здоровых женщин в близком к менопаузе возрасте очень мало, но будет увеличиваться с возрастом.

Инсульт

МГТ комбинированными препаратами (эстроген + гестаген) и МГТ только эстрогеном сопряжена с увеличением риска возникновения ишемического инсульта в 1,5 раза. Относительный риск с возрастом и временем после наступления менопаузы не меняется. Однако исходный риск инсульта в большой степени зависит от возраста, соответственно и общий риск инсульта на фоне МГТ увеличивается с возрастом.

Гепатит С

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В клинических исследованиях комбинированной терапии препаратами омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С повышение уровня АЛТ, в >5 раз превышающее верхнюю границу нормы, значимо чаще наблюдали у женщин, получающих препараты этинилэстрадиола, например, при ИБС. Кроме того, у лиц, получающих лекарственные препараты, содержащие этинилэстрадиол, и получавших лечение глекапревиром/пибрентасвиром, наблюдали повышение активности АЛТ. У женщин, получающих препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, частота повышения АЛТ была такой же, как и у женщин, не принимавших эстрогены; однако, в связи с ограниченным числом женщин, получающих другие препараты эстрогенов, следует соблюдать осторожность при одновременном применении комбинированной схемы лечения препаратами омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, а также комбинации глекапревир/пибрентасвир.

Другие состояния

– Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, в связи с чем, пациентки с хронической сердечной недостаточностью и нарушением функции почек должны находиться под тщательным наблюдением врача.

– Пациентки с терминальной стадией почечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением врача, так как ожидается увеличение концентрации действующих веществ препарата в плазме крови.

– Необходимо тщательно контролировать женщин с ранее существовавшей гипертриглицеридемией, потому что в редких случаях МГТ эстрогенами вызывала значительное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к развитию панкреатита.

– Эстрогены вызывают увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в плазме крови, что приводит к увеличению общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы, который определяют по концентрации связанного с белками йода: уровню тироксина (Т4) (с использованием методов разделения на колонке или радиоиммунологического анализа) или уровню трийодтиронина (Т3) (радиоиммунологический анализ). Степень поглощения Т3 снижается, что указывает на повышенную концентрацию ТСГ. Концентрации в плазме крови свободных Т3 и Т4 не изменяются. Концентрации других связывающих белков в плазме крови, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), могут повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

биологически активных гормонов не изменяются. Также могут увеличиваться концентрации других белков плазмы крови (ангиотензин-ренин-субстрат, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

– Когнитивная функция на фоне МГТ не улучшается. Имеются данные о повышенном риске развития деменции у женщин при начале МГТ комбинированными препаратами или монотерапии эстрогеном после 65 лет.

– У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы ангионевротического отека.

– Женщинам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, фруктозы, дефицитом лактазы или сахаразы-изомальтазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать лекарственный препарат ДляЖенс климо.

Вспомогательные вещества

Мальтитол

Препарат ДляЖенс климо содержит мальтитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Сахароза

Препарат ДляЖенс климо содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При необходимости одновременного применения других лекарственных препаратов следует ознакомиться с инструкциями по их применению для учета возможных потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на препарат ДляЖенс климо

При одновременном применении эстрогена и прогестагена с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, возможно их взаимодействие, в результате которого может увеличиться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к изменению характера маточных кровотечений и/или снижению фармакологического действия эстрадиола и левоноргестрела.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель и может сохраняться в течение 4 недель после отмены препарата-индуктора.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Вещества, увеличивающие клиренс препарата ДляЖенс климо (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов)

Противосудорожные средства (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и, возможно также, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Вещества с различным влиянием на клиренс препарата ДляЖенс климо

При совместном применении с комбинацией эстрадиола и левоноргестрела многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях это влияние может быть клинически значимо.

Вещества, снижающие клиренс комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (ингибиторы ферментов)

Сильные и средней степени активности ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Влияние препарата ДляЖенс климо на другие лекарственные препараты

Эстрогены могут усиливать нежелательные реакции имипрамина. Одновременное применение с циклоспорином может вызвать повышение в плазме крови концентрации циклоспорина, креатинина и активности печеночных трансаминаз вследствие снижения печеночной экскреции циклоспорина.

Эстрогены могут приводить к повышению эффективности лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды.

При одновременном проведении заместительной терапии гормоном щитовидной железы, может увеличиваться потребность в левотироксине.

На фоне сопутствующего применения некоторых антибиотиков (ампициллина или тетрациклина) и/или одновременного приема активированного угля может наблюдаться нарушение всасывания действующих веществ препарата вследствие изменения микрофлоры кишечника, что, в свою очередь, может привести к снижению клинического эффекта препарата и увеличению частоты ациклических кровотечений.

В связи с влиянием эстрогена на толерантность к глюкозе (снижением) у пациенток с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических препаратов или инсулина, или переход на инсулинотерапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Другие виды взаимодействия

Влияние на лабораторные тесты

Применение половых гормонов может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические параметры печени, щитовидной железы и надпочечников, функцию почек и концентрации белков-переносчиков в плазме крови (например, глобулинов) и фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно остаются в рамках референсных значений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата ДляЖенс климо во время беременности противопоказано.

В случае диагностирования беременности на фоне терапии, прием препарата следует немедленно прекратить.

Результаты ограниченного количества клинических данных у беременных, получивших терапию, не показали неблагоприятного воздействия левоноргестрела на плод. Большинство доступных в настоящее время эпидемиологических исследований не выявили тератогенного или фетотоксического действия эстрогенов и прогестагенов при их случайном приеме в ранние сроки беременности.

Лактация

Применение препарата ДляЖенс климо в период грудного вскармливания противопоказано. Небольшое количество половых гормонов проникает в грудное молоко.

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

Не влияет.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции при применении препарата ДляЖенс климо, представленные ниже, разделены на группы в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA с указаниями частоты их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	**Часто (≥1/100, но <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000, но <1/100)**	**Редко (≥1/10000, но <1/1000)**
Инфекции и инвазии	-	инфекции дыхательных путей, бронхит	-
Нарушения со стороны иммунной	-	реакции гиперчувствительности,	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

системы		аллергия	
Психические расстройства	-	перепады настроения, чувство тревоги, депрессия	изменение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, мигрень	нарушение памяти*, состояние сонливости, головокружение	расстройства сна
Нарушения со стороны органа зрения	-	расстройство зрения	-
Нарушения со стороны сердца	-	тахикардия, ощущение сердцебиения, сердечно-сосудистые нарушения	-
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	варикоз вен, геморрой	тромбозы#, поверхностный тромбофлебит, гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	-	тошнота, рвота, метеоризм, запор*, боль в животе, диспепсические расстройства	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	холангит, холецистит, нарушение функции печени	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	акне, себорея, кожный зуд	выпадение волос
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	болезненная чувствительность молочных желез, боль в области молочных желез, доброкачественное новообразование молочной железы (мастопатия)	межменструальные кровотечения, вагинальное кровотечение, мастит*, вагинит*, гиперплазия шейки матки*, дисплазия шейки матки*, гипертрофия эндометрия, гиперплазия эндометрия*, вульвовагинальный дискомфорт, рак молочной железы	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	приливы жара, астения, отечность ног, тяжесть в ногах, тазовая боль	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	повышение уровня глюкозы в крови, гипербилирубинемия, анемия, изменение массы тела	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

*Единственная зарегистрированная нежелательная реакция, предполагающая причинно-следственную связь с препаратом, попадает в категорию «нечасто» в связи с небольшим размером выборки клинических исследований (n = 588).
#Венозная тромбоэмболия, т.е. тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тазовых вен, а также тромбоэмболия легочной артерии чаще встречаются у лиц, принимающих МГТ, чем у лиц, не принимающих ее. Дополнительную информацию о тромбозах (венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения) см. в разделе 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск рака молочной железы

Имеются сведения о двукратном увеличении риска развития РМЖ у женщин, получающих комбинированную терапию эстрогеном и гестагеном в течение более 5 лет.

Повышенный риск у женщин, получающих монотерапию эстрогеном, существенно ниже, чем у женщин, принимающих комбинацию эстрогена и гестагена.

Уровень риска зависит от длительности применения (см. раздел 4.4).

Результаты самого большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (WHI) и самого большого эпидемиологического исследования (MWS) представлены ниже.

Предполагаемый дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет применения МГТ (по данным «Исследования миллиона женщин» – MWS)

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин, которые не получали МГТ в течение 5 лет[a]	Относительный риск (ОР)[b]	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ*)
Монотерапия только эстрогеном			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 – 3)
Комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном			
50-65	9-12	1,7	6 (5 – 7)

[a] – На основе исходных данных о частоте случаев в развитых странах.

[b] – Общий относительный риск. ОР не является постоянным и увеличивается с увеличением длительности применения.

* – Доверительный интервал.

Примечание: поскольку исходные данные о частоте возникновения РМЖ в странах ЕС различаются, соответствующим образом варьируется и количество дополнительных случаев возникновения РМЖ.

Предполагаемый дополнительный риск развития РМЖ после 5 лет применения МГТ (по результатам исследований «Инициатива по охране здоровья женщин» – WHI, США)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Монотерапия только эстрогеном (КЛЭ)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)[a]
Комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном (КЛЭ + МПА)[b]			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

КЛЭ – конъюгированный лошадиный эстроген.

МПА – медроксипрогестерона ацетат.

[a] – Исследование WHI у женщин с удаленной маткой, у которых не выявлено увеличения риска развития РМЖ.

[b] – У женщин, которые не получали МГТ до начала исследования, явного риска на протяжении первых 5 лет лечения не наблюдали; после 5 лет риск был выше, чем у тех, кто не получал МГТ.

Риск рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с сохраненной маткой

Риск развития рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с сохраненной маткой, не применяющих МГТ.

У женщин с сохраненной маткой применение МГТ в виде монотерапии эстрогеном не рекомендуется из-за повышенного риска развития рака эндометрия.

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогенов повышенный риск развития рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях варьировал от 5 до 55 дополнительных случаев, диагностированных на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление гестагена к терапии только эстрогенами в течение не менее 12 дней на цикл может предотвратить возникновение такого повышенного риска. Данные исследования MWS показали, что применение в течение 5 лет комбинированной МГТ (в циклическом или непрерывном режиме) не повышает риск развития эндометрия (ОР: 1,0; 95% ДИ: 0,8 – 1,2).

Риск рака яичника

Применение МГТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном и гестагеном связывают с чуть более повышенным риском развития рака яичников.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований показал повышенный риск развития рака яичников у женщин, которые в настоящее время применяют МГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли МГТ (ОР: 1,43; 95% ДИ: 1,31–1,56). Среди женщин в возрасте 50-54 лет, получающих МГТ в течение 5 лет, регистрируют 1 дополнительный случай на 2000 пациенток. Среди женщин в возрасте 50-54 лет, не принимавших МГТ, рак яичников диагностируется примерно у 2 женщин из 2000 за период 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Риск развития ВТЭ, в том числе тромбоза глубоких вен, тромбоза вен таза или тромбоэмболии легочной артерии, во время МГТ возрастает в 1,3-3 раза. Появление тромбоза более вероятно в течение первого года МГТ (см. раздел 4.4).

Ниже представлены результаты исследования WHI.

Исследование WHI – дополнительный риск развития ВТЭ после 5 лет МГТ

Возрастная группа (годы)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Пероральная монотерапия эстрогеном*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Комбинированная пероральная терапия эстрогеном и гестагеном			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*Исследования у женщин с удаленной маткой.			

Риск ишемической болезни сердца (ИБС)

Риск развития ИБС незначительно повышен у женщин в возрасте старше 60 лет на фоне комбинированной терапии эстрогеном и гестагеном (см. раздел 4.4).

Риск ишемического инсульта

МГТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогена с гестагеном ассоциируется с повышением риска возникновения ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск возникновения геморрагического инсульта при МГТ не повышается.

Данный относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии. Однако поскольку исходный риск сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, применяющих МГТ, с возрастом увеличивается.

Исследование WHI – дополнительный риск возникновения ишемического инсульта после 5 лет МГТ*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Возрастная группа (лет)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо за период 5 лет	ОР (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 женщин, которые получали МГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
50–59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*Различий между ишемическим и геморрагическим инсультом не проводили.			

Сообщалось о других нежелательных реакциях, связанных с применением эстрогенов/гестагенов:

- заболевания желчного пузыря;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура;
- в случае начала МГТ у женщин в возрасте старше 65 лет повышается риск развития деменции (см. раздел 4.4);
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызывать или усугубить симптомы ангионевротического отека.

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

Симптомы

У некоторых женщин передозировка может вызвать тошноту, рвоту и кровотечение «отмены».

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лечение симптоматическое, специфического антидота нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гестагены в комбинации с эстрогенами; гестагены и эстрогены, секвенциальные препараты (для последовательного приема).

Код АТХ: G03FB09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Действующими веществами препарата ДляЖенс климо являются эстрадиола гемигидрат – химически и биологически идентичный эндогенному эстрадиолу и левоноргестрел – производное 19-нортестостерона.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и облегчает связанные с ним симптомы менопаузы.

Монотерапия эстрогенами повышает риск развития гиперплазии эндометрия и карциномы. Добавление гестагена значительно снижает связанный с приемом эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия у женщин без гистерэктомии.

Данные, полученные в клинических исследованиях

Облегчение симптомов, вызванных дефицитом эстрогенов, и влияние на кровотечения

Облегчение симптомов менопаузы было достигнуто в первые несколько недель лечения.

Кровотечения отмены возникали в 84,4 % циклов в течение первого года лечения.

Средняя продолжительность кровотечения составила 5,0 дней.

Прорывные кровотечения и/или кровянистые выделения возникали у 12,9 % женщин в течение первых трех месяцев лечения и у 7,9 % женщин в течение десятого-двенадцатого месяцев лечения. В течение первого года лечения 6,4 % циклов были аменореей (кровотечения или кровянистые выделения отсутствовали).

5.2. Фармакокинетические свойства

Эстрадиола гемигидрат

Абсорбция

После перорального приема эстрадиол быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Распределение

После перорального приема 4 мг эстрадиола, что соответствует 2 белым таблеткам препарата фазы I, максимальный уровень эстрадиола достигается через 8–12 ч. При пероральном приеме 4 мг эстрадиола максимальные уровни эстрадиола составляют от 40

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

до 52 пг/мл. Средний период полувыведения из плазмы составляет примерно 1 ч. В плазме крови эстрадиол находится, в основном, в связанном с белками состоянии.

Биотрансформация

Более чем 90 % эстрадиола метаболизируется при первичном прохождении через печень, превращаясь в эстрон, сульфат эстрона и эстриол, а также в свободные и метилированные катехолэстрогены. Метаболизм эстрадиола происходит, в основном, в печени, но также и в других органах-мишенях.

Элиминация

Эстрадиол и его метаболиты (эстрон и эстриол) выводятся в течение 48 ч, в основном, почками в виде глюкуронидов и сульфатов. Небольшое количество эстрадиола выводится в неизмененном виде. Часть эстрадиола выводится через кишечник.

Левоноргестрел

Абсорбция

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью всасывается в ЖКТ.

Распределение

После перорального приема 0,30 мг левоноргестрела, что соответствует 2 желтым таблеткам препарата фазы II, максимальные концентрации левоноргестрела в плазме крови достигают примерно 6 нг/мл через 1–2 ч. Период полувыведения в фазе распределения составляет 2 ч, период полувыведения – от 10 до 24 ч.

93–95% левоноргестрела связывается с альбумином плазмы и, в частности, с глобулином, связывающим половые гормоны.

Биотрансформация

Эффект первого прохождения через печень не наблюдается.

Элиминация

Плазменный клиренс составляет 106 мл/ч/кг.

Левоноргестрел выводится в виде восстановленных и/или гидроксилированных метаболитов, преимущественно в виде сульфатов и глюкуронидов. Около половины левоноргестрела выводится почками, и половина – через кишечник. Небольшие количества левоноргестрела проникают в грудное молоко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Ядро таблетки

Крахмал прежелатинизированный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Кремния диоксид коллоидный

Мальтитол

Натрия стеарилфумарат

Повидон К30

Тальк

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Оболочка

Коповидон

Магния гидроксикарбонат

Макрогол 6000

Повидон К90

Сахароза

Тальк

Титана диоксид

Левоноргестрел + эстрадиол, 0,15 мг + 2 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Ядро таблетки

Крахмал прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный

Мальтитол

Натрия стеарилфумарат

Повидон К30

Тальк

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Оболочка

Коповидон

Краситель железа оксид желтый

Магния гидроксикарбонат

Макрогол 6000

Повидон К90

Сахароза

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 21 таблетке (9 белых и 12 желтых) в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28614
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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