ЛП-N=(009805)-(РГ-RU) от 17.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДляЖенс фемо, 10 мг + 2 мг и 2 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол.

Дидрогестерон+эстрадиол, 10 мг + 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг дидрогестерона и 2 мг эстрадиола (в виде гемигидрата).

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

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до красного цвета

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 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

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Дидрогестерон+эстрадиол, 10 мг + 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета

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

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до красного цвета

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДляЖенс фемо показан к применению у взрослых для:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- менопаузальной гормональной терапии (МГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в перименопаузе (не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации) или у женщин в постменопаузе;
- профилактики постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст)

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. В первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке от светло-розового до красного цвета (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «1»), содержащей 2 мг эстрадиола, а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 от светло-желтого до желтого цвета таблетке (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «2»), содержащей 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

Таблетки принимаются без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать прием препарата ДляЖенс фемо, 10 мг+2 мг и 2 мг, из новой упаковки.

Для начала и продолжения лечения МГТ расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов, комбинацию эстрадиол и дидрогестерон + эстрадиол следует применять в наименьшей эффективной дозе и в течение наименьшего периода времени: непрерывный и последовательный прием данной комбинации надо начинать с препарата ДляЖенс фемо, 10 мг+1 мг и 1 мг; в зависимости от клинического ответа в дальнейшем дозировку гормонов можно корректировать индивидуально; если жалобы, связанные с дефицитом эстрогенов, сохраняются, дозировку действующих веществ можно увеличить и перейти на прием препарата ДляЖенс фемо, 10 мг+2 мг и 2 мг.

При переходе с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата следует закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат ДляЖенс фемо, 10 мг+2 мг и 2 мг.

Женщинам, не получавшим ранее МГТ, или при переходе с другого непрерывного комбинированного режима МГТ прием препарата ДляЖенс фемо, 10 мг+2 мг и 2 мг следует начинать в любой день. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема. Если с момента пропуска очередного приема препарата ДляЖенс фемо, 10 мг+2 мг и 2 мг прошло более 12 часов, пропущенную таблетку принимать не следует, продолжить прием препарата нужно на следующий день в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

вероятность «прорывных» маточных кровотечений или «мажущих» кровянистых выделений.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Не имеется соответствующих показаний к применению препарата ДляЖенс фемо у детей.

Способ применения

Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6).
- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы (РМЖ).
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).
- 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 глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, стенокардия).
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам/тромбоэмболиям, например: дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S (см. раздел 4.4).
- 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 и эстрадиола следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:

- желтухи и/или нарушений функции печени;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- впервые появившейся на фоне применения препаратов для МГТ мигренеподобной головной боли.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

- Лейомиома матки, эндометриоз.
- 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.
- Бронхиальная астма.
- Отосклероз.

Применение препарата с осторожностью требуется:

- у пациенток с хронической сердечной недостаточностью и/или почечной недостаточностью;
- при наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий в семейном анамнезе – тромбоз или тромбоэмболические осложнения у родственников 1-й степени родства в возрасте менее 50 лет (у таких пациенток следует провести скрининг, предварительно проинформировать, что с помощью скрининга можно выявить только часть тромбофилических нарушений).

Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. У всех пациенток, получающих МГТ, по меньшей мере 1 раз в год требуется проведение оценки соотношения «польза/риск». 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 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 началом или возобновлением приема дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое обследование (в том числе и молочных желез) пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время приема дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев. Целесообразно проведение маммографии для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы в отношении возможных изменений в молочных железах, о которых следует сообщить лечащему врачу.

При наличии в семейном анамнезе у родственников 1-й линии родства тромбозов или тромбоэмболий в возрасте менее 50 лет на фоне приема препарата для МГТ необходимо тщательное медицинского наблюдение.

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

Прием препарата следует немедленно прекратить при наличии следующих состояний/заболеваний:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- появление головных болей по типу мигрени;
- беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении препаратов для МГТ, содержащих только эстроген зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с пациентками, не получающими терапию; 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 непрерывного комбинированного режима МГТ у женщин с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сохраненной маткой предотвращает повышение риска гиперплазии и рака эндометрия, связанного с приемом эстрогена.

В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости — проведение гистологического (цитологического) исследования.

Кровянистые выделения из влагалища

В первые месяцы приема препарата 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 биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Венозная тромбоэмболия

МГТ связана с 1,3 – 3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие такого осложнения наиболее вероятно в течение первого года МГТ.

При наличии тромбоэмболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, 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 наследственной или приобретенной предрасположенности к артериальным или венозным тромбозам (например, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III и т.д., а также их сочетание) и/или наличии таких состояний в семейном анамнезе (у родственников 1-й линии родства) прием дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола противопоказан ввиду увеличения риска развития тромбоза и тромбоэмболии, в том числе венозной.

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.

При необходимости длительной иммобилизации после планового оперативного вмешательства применение препарата следует прекратить за 4–6 недель до операции и не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

возобновлять прием дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола до полного восстановления двигательной активности женщины.

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 появления любого из симптомов, свидетельствующих о возможном тромбозе или тромбоэмболии (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка).

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.

Терапия только эстрогеном

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

В большинстве наблюдательных исследований было показано небольшое повышение риска РМЖ, при этом, данный риск был заметно ниже у женщин, принимавших комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном.

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Инициатива Женского Здоровья (WHI)) и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований показали повышение риска развития РМЖ у женщин, принимающих комбинированные препараты для МГТ (эстроген + гестаген).

Повышенный риск РМЖ наблюдается примерно через 3 (1–4) года МГТ.

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, повышенный риск развития РМЖ может сохраняться в течение 10 лет и более.

На фоне приема препаратов для МГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование РМЖ.

Рак яичников

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Рак яичников встречается значительно реже РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные в результате проведения крупномасштабного метаанализа, свидетельствуют о незначительном повышении риска развития рака яичников для женщин, получающих МГТ в виде комбинированных препаратов или содержащих только эстроген.

Данные исследования (повышение риска) становятся более очевидными при длительности терапии более 5 лет, а после ее прекращения риск постепенно снижается со временем. Результаты ряда других исследований, в том числе WHI, указывают на то, что комбинированная МГТ связана с аналогичным или несколько меньшим риском развития рака яичников.

Риск ишемического инсульта

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

Относительный риск не зависит от возраста, времени наступления менопаузы или продолжительности терапии. Однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск возникновения инсульта у женщин, получающих МГТ, будет повышаться с возрастом.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено свидетельств защитного действия МГТ против инфаркта миокарда у женщин с/без ИБС, которые получали комбинированную МГТ эстрогеном и прогестагеном или только эстрогеном.

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

Относительный риск ИБС во время применения комбинированной МГТ эстрогеном и прогестагеном незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема комбинированной МГТ у здоровых женщин предменопаузального возраста очень невелико, однако оно повышается с возрастом. Риск немного выше у женщин в возрасте старше 60 лет.

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. Пациенткам с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для МГТ также следует находиться под медицинским наблюдением, т. к. имеются сообщения об очень редких случаях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, что способствует развитию панкреатита.

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

Эстрогены увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (определяется на основании содержания йода, связанного с белками), концентрации тироксина (Т4) — хроматографический или радиоиммунный анализ или трийодтиронина (Т3) — радиоиммунный анализ. Тест захвата меченного трийодтиронина показывает повышенную концентрацию тироксинсвязывающего глобулина. Концентрации свободных гормонов Т3 и Т4 обычно не изменяются. Концентрации других связывающих белков в плазме крови (например, транскортин и ГСПГ) 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 (системы ангиотензиноген/ренина, α-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Применение МГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение МГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

Дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол не является контрацептивным средством.

<u>Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ)</u>

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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

режимом, состоящим из омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него, а также с режимом, состоящим из глекапревира/пибрентасвира (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу. 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 приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени системы цитохрома Р450 (изоферментов CYP 2B6, 3A4, 3A5, 3A7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и 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 эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности 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 ВГС, получающих комбинированный режим лечения омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 узкой широтой терапевтического действия, 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 и эстрадиола во время беременности противопоказано.

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

Лактация

Применение дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол не применяется у женщин репродуктивного возраста.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол не оказывает значимого влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения, классифицированной в соответствии со следующим правилом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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			Гиперчувствительность	
Психические нарушения		Депрессия, нервозность	Изменение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень, головокружение		Менингиома*
Нарушения со				Увеличение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

стороны органа зрения				кривизны роговицы*, непереносимость контактных линз*
Нарушения со стороны сердца				Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов			ВТЭ*, артериальная гипертензия, болезнь периферических сосудов, варикозное расширение вен	Инсульт *
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Тошнота, рвота, метеоризм	Диспепсия	
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени (иногда в сочетании с желтухой, астенией или недомоганием и болью в животе), заболевания желчного пузыря	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожные аллергические реакции (в том числе кожная сыпь, крапивница, кожный зуд)		Ангионевротический отек, узловатая эритема*, сосудистая пурпура, хлоазма или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

				препарата*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине			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, меноррагию, олиго/аменорею, нерегулярные менструации, дисменорею), боль внизу живота, изменение влагалищной секреции	Увеличение молочных желез, предменструальный синдром	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение массы тела	Снижение массы тела	

* Нежелательные реакции, представленные в спонтанных сообщениях, но не наблюдавшиеся в клинических исследованиях

Описание отдельных нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

- Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): эстрогензависимые доброкачественные и злокачественные новообразования, в том числе рак эндометрия и рак яичников. Увеличение размера менингиомы.
- Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.
- Нарушения метаболизма и питания: гипертриглицеридемия.
- Нарушения со стороны нервной системы: вероятность 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.
- Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия, эрозия шейки матки.
- Врожденные, семейные и генетические нарушения: ухудшение течения сопутствующей порфирии.
- Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации тиреоидных гормонов в плазме крови.

Риск развития РМЖ

- У женщин, получавших комбинированную терапию препаратом эстроген + прогестаген на протяжении 5 и более лет, отмечалось двукратное увеличение риска развития РМЖ.
- Любое увеличение риска у женщин, получавших МГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную МГТ препаратом эстроген + прогестаген.
- Степень повышения риска зависит от продолжительности терапии.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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: G03FB08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эстрадиол, входящий в состав дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола , идентичен эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном.

Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность.

Клиническая эффективность и безопасность

МГТ дидрогестероном + эстрадиолом и эстрадиолом предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или после овариоэктомии.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме в перименопаузе (при начале терапии не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации) и в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

постменопаузе, и уменьшает выраженность клинических проявлений постменопаузы в течение первых недель лечения.

При проведении МГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный действием эстрогена риск развития гиперплазии эндометрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Эстрадиол

Абсорбция

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Около 98–99 % дозы эстрадиола связывается с белками плазмы крови, из которых 30–52 % с альбумином и около 46–69 % с ГСПГ. Эстрогены проникают в грудное молоко.

Биотрансформация

После приема внутрь эстрадиол активно метаболизируется в печени. Основными неконъюгированными и конъюгированными метаболитами являются эстрон и эстрона сульфат, обладающие эстрогенной активностью. Эстрона сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции.

Элиминация

Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии преимущественно почками. Период полувыведения (T½) составляет 10–16 ч.

Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы

При ежедневном приеме дидрогестерона + эстрадиола и эстрадиола концентрация эстрадиола в плазме крови достигает постоянной величины примерно через 5 суток. Обычно данный показатель достигается в течение 8–11 суток после начала терапии.

Дидрогестерон

Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается и полностью метаболизируется. Значения времени наступления максимальной концентрации (T_{max}) для дидрогестерона варьируют от 30 минут до 1,5 часов.

После однократной дозы пища задерживает достижение пиковой концентрации дидрогестерона в плазме примерно на 1 час, что приводит к снижению пиковой концентрации дидрогестерона в плазме примерно на 20 %, не влияя на степень воздействия дидрогестерона и 20-α-дигидродидрогестерона (ДГД).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Распределение

Более 90 % дидрогестерона ДГД связываются с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Основным метаболитом дидрогестерона является ДГД. Максимальная концентрация ДГД в плазме крови достигается приблизительно за то же время, что и у дидрогестерона. Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию дидрогестерона, соотношения значений площади под фармацевтической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют приблизительно 25 и 20 соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона и для ДГД около 15 часов.

Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17α-гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

Элиминация

Полностью дидрогестерон выводится через 72 ч. В среднем 63 % от принятой дозы выводится почками. Кажущийся общий клиренс дидрогестерона в организме из плазмы высокий и составляет примерно 20 л/мин. ДГД определяется в моче преимущественно в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты.

Зависимость концентрации дидрогестерона от времени и дозы

Для препарата характерна линейная фармакокинетика при одно- и многократном приеме внутрь в диапазоне доз от 2,5 мг до 20 мг.

Сравнение кинетики разовой и многократных доз показывает, что фармакокинетические свойства дидрогестерона и ДГД не меняются при приеме многократных доз.

Равновесная концентрация дидрогестерона, как правило, достигается через 3 суток после начала приема препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дидрогестерон+эстрадиол, 10 мг + 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета

Ядро

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза Е15

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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)

Эстрадиол, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до красного цвета

Ядро

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза Е15

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка (белая)

Краситель железа оксид красный (Е172)

или

Гипромеллоза Е5 или D5

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль)

Титана диоксид (Е171)

Полисорбат 80 (Твин 80)

Краситель железа оксид красный (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 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

По 28 таблеток (по 14 таблеток от светло-желтого до желтого цвета (содержащие действующие вещества дидрогестерон+эстрадиол)) и 14 таблеток от светло-розового до красного цвета (содержащие действующее вещество эстрадиол)) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3 или 10 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги.

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

Данный лекарственный препарат может представлять опасность для водной среды. Лекарственный препарат, который больше не потребуется, нельзя утилизировать через сточные воды или с бытовыми отходами.

Неиспользованные остатки лекарственного препарата или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

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 15.04.2025 № 10040
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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