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 , 5 мг + 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дидрогестерон + эстрадиол.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг дидрогестерона и 1 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-оранжевого или светло-розового до розово-оранжевого 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);
- с целью профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов при непереносимости при наличии противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. Препарат ДляЖенс фемини принимают ежедневно в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки в течение 28 дней.

Сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать прием препарата ДляЖенс фемини из новой упаковки.

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. В зависимости от клинического ответа в дальнейшем дозу гормонов можно корректировать.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Применение препаратов для МГТ, в том числе, дидрогестерона+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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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.

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. 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 обследование (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 маммографии для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы в отношении возможных изменений в молочных железах, о которых следует сообщить лечащему врачу.

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 нарушения функции печени
- Неконтролируемая артериальная гипертензия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Впервые появившейся на фоне применения препаратов для МГТ мигренеподобной головной боли
- 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 сохраненной маткой способствует предотвращению повышения 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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.

При необходимости длительной иммобилизации после планового оперативного вмешательства применение препарата следует прекратить за 4–6 недель до операции и не возобновлять до полного восстановления мобильности 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 возникновения каких-либо возможных симптомов тромбоза/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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

комбинированные препараты для МГТ (эстроген + гестаген). Повышенный риск РМЖ наблюдается примерно через 3 (1–4) года МГТ.

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.

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.

Рак яичников

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 монотерапии эстрогенами или комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами.

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 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, 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 в отношении инфаркта миокарда у женщин с/без ИБС, которые получали комбинированную МГТ эстрогеном и прогестагеном или только

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 не является контрацептивным средством.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, 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).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Усиление метаболизма эстрогена и прогестагена 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 вирусом гепатита С, 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, 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 изоферментами системы цитохрома Р450 (CYP), 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Лактация

Применение дидрогестерона + эстрадиола мини в период лактации противопоказано.

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, напряжение/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 согласно MedDRA	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Инфекции и инвазии		Кандидоз влагалища	Цистит	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования			Увеличение размера миомы	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(включая кисты и полипы)				
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 стороны органа зрения				Увеличение кривизны роговицы*, непереносимость контактных линз*
Нарушения со стороны сердца				Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов			Венозная тромбоэмболия*, артериальная гипертензия, болезнь периферических сосудов, варикозное расширение вен	Инсульт*
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 и болью в животе), заболевания желчного пузыря	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожные аллергические реакции (например, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд)		Ангионевротический отек, узловатая эритема*, сосудистая пурпура; хлоазма или меланодермия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

				которые могут сохраняться после прекращения приема 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 в области таза, 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, полученные в спонтанных сообщениях, но не наблюдавшиеся в клинических исследованиях.

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 размера менингиомы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Риск развития рака молочной железы (РМЖ)

У женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестаген-содержащие препараты на протяжении 5 и более риск РМЖ до 2 раз выше.

Повышение риска у женщин, получавших МГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную МГТ эстроген-прогестагеном. Величина риска зависит от продолжительности лечения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

* 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)*			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0 – 9)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

* 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 сопровождалась незначительным повышением риска диагностированного 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

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
Пероральное применение эстрогенов в виде монотерапии[3]			
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)

[3] Исследования с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе

Риск ишемической болезни сердца незначительно повышен в группе пользователей 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[4] 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 в течение 5 лет
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

[4] 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, 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.

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

Прогестаген дидрогестерон эффективен при приеме внутрь и обладает схожей с парентерально вводимым прогестероном активностью. При проведении МГТ применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым риск развития гиперплазии эндометрия на фоне приема эстрогена.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 1 мг:

Эстрадиол 1 мг

	E2	E1	E1S
C_{max}	71 (36) (пг/мл)	310 (99) (пг/мл)	9,3 (3,9) (нг/мл)
C_{min}	18,6 (9,4) (пг/мл)	114 (50) (пг/мл)	2,099 (1,340) (нг/мл)
C_{av}	30,1 (11,0) (пг/мл)	194 (72) (пг/мл)	4,695 (2,350) (нг/мл)
AUC $_{0-24}$	725 (270) (пг*ч/мл)	4767 (1857) (пг*ч/мл)	112,7 (55,1) (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.

Дозовая и временная зависимости. При ежедневном приеме таблеток препарата в дозировке 1 мг + 5 мг внутрь, стабильная 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 5 мг.

Дидрогестерон 5 мг

	Д	ДГД
C_{max} (нг/мл)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC_{inf} (нг*ч/мл)	-	121,36 (63,63)

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.

Дозовая и временная зависимость. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Равновесное состояние обычно достигалось 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)

Краситель железа оксид красный (Е172)

или

Гипромеллоза Е5 или D5

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль)

Титана диоксид (Е171)

Полисорбат 80 (Твин 80)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.10.2024 № 23039
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 3 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

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