ЛП-№(011285)-(РГ-RU) от 12.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДляЖенс диол, 0,1 %, гель трансдермальный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эстрадиол.

Каждый грамм геля содержит 1 мг эстрадиола (в виде эстрадиола гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, этанол (95 %) (см. разделы 4.4, 4.8).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гель трансдермальный.

Бесцветный прозрачный гель.

С характерным запахом этанола.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДляЖенс диол показан к применению у взрослых женщин в возрасте от 18 лет и старше.

- Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогена; лечение климактерического синдрома, связанного с естественной или искусственной менопаузой, развившейся вследствие хирургического вмешательства.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат ДляЖенс диол – гель для трансдермального применения. Препарат ДляЖенс диол может применяться для длительной и циклической терапии. Обычная стартовая доза составляет 1,0 мг эстрадиола (1,0 г геля соответственно) в сутки, но выбор начальной дозы может основываться на выраженности симптомов. В зависимости от клинической картины доза может быть изменена после 2–3 циклов индивидуально от 0,5 г до 1,5 г в день, что соответствует от 0,5 до 1,5 мг эстрадиола в сутки.

В начале и при продолжении лечения симптомов постменопаузы следует применять наименьшую эффективную дозу в течение наименее продолжительного периода.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Применение препарата ДляЖенс диол без добавления гестагена возможно только у пациенток с удаленной маткой.

Пациенткам с «интактной» (неоперированной) маткой во время лечения препаратом ДляЖенс диол рекомендуется назначать гестаген – не менее 12–14 дней подряд в течение месяца или 28-дневного цикла. После курсового применения гестагена должно наступить менструальноподобное кровотечение. При внеочередных или длительных маточных кровотечениях следует обязательно установить причину их возникновения.

У женщин, перенесших гистерэктомию, добавление гестагена при отсутствии в анамнезе эндометриоза не рекомендуется.

У женщин, не применявших ранее препараты для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), и у женщин, переходящих на препарат ДляЖенс диол с комбинированного препарата для ЗГТ с непрерывным режимом приема, лечение препаратом ДляЖенс диол можно начинать в любой удобный для пациентки день. У женщин, переходящих на препарат ДляЖенс диол с непрерывной последовательной схемы ЗГТ, лечение следует начинать после завершения предыдущей схемы.

Если пациентка забыла нанести гель, следует сделать это как можно скорее, однако не позднее, чем в течение 12 часов с момента нанесения препарата. Если прошло более 12 часов, то нанесение препарата ДляЖенс диол стоит отложить до следующего раза. При нерегулярном применении препарата (пропущенные дозы) могут возникнуть «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения.

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Опыт применения препарата ДляЖенс диол у женщин старше 65 лет ограничен.

Дети

Показания к применению препарата ДляЖенс диол у детей отсутствуют.

Способ применения

Гель обычно наносится 1 раз в сутки на чистую сухую кожу нижней части передней стенки живота, поясничной области, плеч, предплечий, либо поочередно на правую или левую ягодицы, ежедневно чередуя места нанесения. Препарат ДляЖенс диол не следует наносить на молочные железы, лицо, область половых органов, а также на раздраженные участки кожи. Площадь нанесения должна быть равна по величине 1–2 ладоням. После нанесения препарата следует подождать несколько минут, пока гель не подсохнет (2–3 мин). Место нанесения геля нельзя ополаскивать в течение 1 часа. Следует избегать случайного попадания препарата ДляЖенс диол в глаза. Следует вымыть руки с водой и мылом сразу же после нанесения геля. Как только гель высох, место нанесения необходимо покрыть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

одеждой. В случае ожидаемого контакта места нанесения геля с кожей другого человека, это место должно быть промыто. Если другой человек или животное случайно дотронулись до места нанесения геля, область их кожи следует промыть с водой и мылом незамедлительно. Если не принять никаких мер предосторожности, гель эстрадиола может быть случайно передан через тесный кожный контакт другим людям (например, ребенку, супругу) или домашним животным, что может вызвать у них нежелательные лекарственные реакции. В случае появления каких-либо признаков наличия симптомов нежелательных реакций следует связаться с врачом или ветеринаром. Пациентки должны быть проинформированы о том, что дети не должны контактировать с тем участком тела, на который был нанесен гель эстрадиола (см. раздел 4.4).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли половых органов (в том числе, рак эндометрия).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Не леченная гиперплазия эндометрия.
- Выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S.
- Венозные тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).
- Активные или недавно перенесенные артериальные тромбоэмболические заболевания (в том числе, стенокардия, инфаркт миокарда).
- Врожденные билирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора).
- Доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе.
- Холестатическая желтуха или выраженный холестатический зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема половых препаратов).
- Острое заболевание печени или наличие заболевания печени в анамнезе, если результаты проб печени не вернулись к норме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат ДляЖенс диол при наличии таких заболеваний/состояний или факторов риска, как: миома матки, эндометриоз, факторов риска тромбозов/тромбоэмболических осложнений, факторов риска эстрогензависимых опухолей (рак молочной железы (РМЖ) у родственников 1-й линии родства), артериальная гипертензия, заболевания печени (в том числе, аденома печени) при нормальных показателях функциональных проб печени, сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии, холелитиаз, мигрень или сильная головная боль, системная красная волчанка, гиперплазия эндометрия в анамнезе, эпилепсия, бронхиальная астма, отосклероз, хроническая сердечная и почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), серповидноклеточная анемия, хлоазма в анамнезе, гипертриглицеридемия в анамнезе, ангионевротический отек (врожденный и приобретенный).

Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Особые указания

При лечении симптомов постменопаузы ЗГТ следует начинать только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Следует по меньшей мере 1 раз в год проводить тщательную оценку соотношения «пользы-риска» и продолжать ЗГТ лишь в том случае, если польза превышает риск.

Данные относительно рисков, связанных с проведением ЗГТ для лечения ранней менопаузы, ограничены. Однако, учитывая низкий абсолютный риск ЗГТ у женщин молодого возраста, соотношение пользы и рисков у таких женщин, возможно, более благоприятно, чем у женщин старшего возраста.

Перед началом или повторным назначением ЗГТ необходимо собрать полный личный и семейный анамнез. Следует провести медицинское обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата (включая обследование органов малого таза и молочных желез). В процессе лечения рекомендуется проводить периодические обследования, частота и методы, входящие в него, определяются для каждого конкретного случая индивидуально. Исследования, включая маммографию, должны проводиться в соответствии с принятыми нормами и адаптируются к индивидуальным клиническим потребностям каждого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

отдельного случая.

Во время проведения ЗГТ должна проводиться тщательная оценка всех преимуществ и риска терапии.

Состояния, которые требуют наблюдения

Если любое из нижеперечисленных состояний присутствует, встречалось ранее и/или обострялось во время беременности или предшествующей гормональной терапии, пациентка должна находиться под постоянным наблюдением врача. Следует принять во внимание, что эти состояния могут рецидивировать или обостряться во время лечения препаратом ДляЖенс диол, в частности: миома матки или эндометриоз; факторы риска развития тромбоэмболических заболеваний; факторы риска эстрогензависимых опухолей (наличие родственников 1-й линии родства с РМЖ); артериальная гипертензия; заболевания печени (например, аденома печени); сахарный диабет с или без диабетической ангиопатии; холелитиаз; мигрень и/или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз, ангионевротический отек (врожденный и приобретенный).

Причины немедленного прекращения терапии

Терапия должна быть прекращена в случае, если обнаружены противопоказания и/или в следующих ситуациях: желтуха или ухудшение функции печени; выраженное повышение артериального давления; вновь возникшие приступы мигренеподобной головной боли; беременность.

Гиперплазия и рак эндометрия

Риск возникновения гиперплазии и рака эндометрия повышается при приеме эстрогенов в течение длительного времени. По имеющимся данным, риск развития рака эндометрия у женщин, применяющих только эстрогены, возрастает в 2–12 раз в сравнении с женщинами, не применяющими эстрогены, в зависимости от длительности лечения и дозы эстрогенов. После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться на протяжении как минимум 10 лет. Для снижения степени риска необходимо комбинировать терапию эстрогенами у женщин с неудаленной маткой с гестагенами как минимум 12 дней в течение цикла лечения или принимать комбинированные эстроген-гестагенные препараты непрерывно. По данным исследования «Миллион женщин» пятилетнее применение комбинированной ЗГТ (в циклическом или непрерывном режиме) не увеличивает рисков развития рака эндометрия.

В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

«мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения появляются после некоторого периода лечения или продолжаются после прекращения ЗГТ, необходимо провести обследование для выявления причин их возникновения, включая биопсию эндометрия (для исключения злокачественного новообразования эндометрия).

Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, может приводить к предраковой или злокачественной трансформации остаточных очагов эндометриоза. Таким образом, у женщин, перенесших гистерэктомию в связи с эндометриозом, следует предусмотреть добавление гестагенов к заместительной терапии эстрогенами с целью профилактики рака эндометрия, если известно, что у них имеются резидуальные очаги эндометриоза.

РМЖ

Имеющиеся данные в целом демонстрируют повышение риска РМЖ у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты или монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ.

Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании «Инициативы здоровья женщин» (WHI) и в мета-анализе проспективных эпидемиологических исследований получены совпадающие данные о повышении риска РМЖ у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ. При продолжительности комбинированной терапии более 5 лет сообщается о двукратном увеличении риска диагностирования РМЖ. Повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 (1–4) года лечения.

Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген

В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития РМЖ у женщин, перенесших гистерэктомию, и применяющих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген.

В наблюдательных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска диагностирования РМЖ, который ниже, чем у женщин, применяющих комбинации эстрогенов и гестагена.

По результатам крупных мета-анализов продемонстрировано, что после прекращения лечения дополнительные риски постепенно снижаются, а время возвращения к исходному уровню зависит от длительности ЗГТ. При продолжительности предшествующей терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

более 5 лет риски могут сохраняться в течение 10 лет и более.

ЗГТ, в частности, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, приводит к повышению плотности маммографических изображений, что может затруднять рентгенологическую диагностику РМЖ.

Рак яичников

Рак яичников встречается с меньшей частотой, чем РМЖ. Эпидемиологические данные, полученные из большого мета-анализа свидетельствуют о повышении риска у женщин, принимающих монопрепараты эстрогена или комбинированную эстроген-гестаген ЗГТ по сравнению с женщинами, никогда не получавшими ЗГТ; риск становится явным в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения приема. Некоторые другие исследования, включая исследование WHI, предполагают, что применение комбинированной ЗГТ может быть связано с аналогичным или немного меньшим риском (см. раздел 4.8).

Тромбоэмболии

У женщин, получавших ЗГТ, наблюдается более высокий риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), в частности, ТГВ или ТЭЛА, по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ, в 1,3–3 раза. Вероятность более высока в первый год ЗГТ, чем в последующие годы.

Основные факторы риска: индивидуальный или семейный анамнез, применение эстрогенов, серьезные операции, длительная иммобилизация, выраженное ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), системная красная волчанка, пожилой возраст, беременность и послеродовый период, злокачественные новообразования.

Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Риск ВТЭ повышается при длительной иммобилизации, обширных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Прием препаратов для ЗГТ должен быть прекращен за 4–6 недель до планируемых хирургических операций на органах брюшной полости или ортопедических операций на нижних конечностях. Лечение может быть возобновлено после полного восстановления двигательной способности.

Женщинам, не имеющим ВТЭ в анамнезе, но имеющим родственников 1-й линии родства, перенесших тромбозы в молодом возрасте, скрининг можно предложить после подробного обсуждения его ограничений (при скрининге выявляются лишь некоторые тромбофилические расстройства). Если выявляется тромбофилическое расстройство, проявлявшееся тромбозами у членов семьи, а также при наличии «тяжелых» дефектов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

(таких как дефицит антитромбина, протеина S или протеина С, или комбинации дефектов), проведение ЗГТ противопоказано. У женщин, уже получающих постоянное лечение антикоагулянтами, требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска ЗГТ.

Если после начала лечения развивается ВТЭ, препарат следует отменить. Пациенткам следует указать на необходимость немедленно связаться с врачом при появлении потенциальных симптомов тромбоэмболии (болезненность и/или отечность нижней конечности, внезапные боли в грудной клетке, одышка).

Ишемическая болезнь сердца

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получены данные о профилактическом эффекте в отношении инфаркта миокарда у женщин с или без ИБС, которые получали комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ или только эстрогены.

Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ

При применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ отмечается небольшое увеличение относительного риска ИБС. Поскольку исходный абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов в сочетании с гестагенами, у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, крайне мало, однако увеличивается с возрастом.

Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено данных о повышении риска ИБС у пациенток, перенесших гистерэктомию и получающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстроген.

Ишемический инсульт

ЗГТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами и только эстрогенами связана с повышением риска ишемического инсульта почти в 1,5 раза. Относительный риск не меняется с возрастом и в зависимости от времени, прошедшего после наступления менопаузы. Однако, поскольку исходный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет увеличиваться с возрастом.

Нарушение функции почек

Эстрогены вызывают задержку жидкости в организме. Пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Сахарный диабет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Эстрогены повышают чувствительность к инсулину и увеличивают его выведение. Пациенткам с сахарным диабетом в первые месяцы ЗГТ показан постоянный контроль концентрации глюкозы в крови.

Желчнокаменная болезнь

Прием эстрогенов повышает риск возникновения желчнокаменной болезни.

Гипертриглицеридемия

Необходимо внимательное наблюдение при проведении ЗГТ у женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе, поскольку при этом состоянии на фоне терапии эстрогенами описаны редкие случаи резкого повышения концентрации триглицеридов в плазме, приводящие к развитию панкреатита.

Влияние на функцию щитовидной железы

Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к увеличению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы.

Хлоазма

В некоторых случаях может развиваться хлоазма, в особенности у женщин, имеющих в анамнезе хлоазму во время беременности. Женщинам, имеющим склонность к развитию хлоазмы, на фоне применения ЗГТ следует свести к минимуму воздействие солнечного или ультрафиолетового облучения.

Влияние на когнитивную функцию

ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Отмечается некоторое повышение риска развития деменции при начале ЗГТ в возрасте старше 65 лет.

Препарат ДляЖенс диол не является контрацептивным средством, во время применения препарата необходимо применять адекватные негормональные методы контрацепции.

Ангионевротический отек

Экзогенные эстрогены способны индуцировать или обострять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.

Повышение уровня АЛТ

Во время клинических исследований у пациентов, получающих лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, при помощи комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ, более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы, значимо чаще возникало у женщин, применяющих содержащие этинилэстрадиол препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. Кроме того, среди пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

получавших глекапревир/пибрентасвир, наблюдалось повышение уровня АЛТ у женщин, принимавших препараты, содержащие этинилэстрадиол, в том числе комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, в том числе эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен пациентам, не принимавшим эстрогены; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих эти эстрогены, следует соблюдать осторожность при одновременном применении с комбинированным режимом приема препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также с режимом глекапревир/пибрентасвир.

Потенциальная передача эстрадиола детям

Гель эстрадиола может быть случайно передан детям с участка кожи, на который он был нанесен.

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось об увеличении размера молочных желез у девочек препубертатного возраста, а также о преждевременном половом созревании, гинекомастии и об увеличении размера молочных желез у мальчиков препубертатного возраста после непреднамеренного вторичного воздействия геля эстрадиола. В большинстве случаев состояние разрешалось при устранении воздействия эстрадиола.

Пациенток следует проинструктировать:

- не допускать контакта окружающих, особенно детей, с местом нанесения геля на кожу, а также закрывать этот участок одеждой (при необходимости). В случае контакта кожа ребенка должна быть вымыта с мылом и водой как можно скорее.
- проконсультироваться с врачом в случае появления признаков и симптомов (увеличения размера молочных желез или других половых изменениях) у ребенка, который мог случайно подвергнуться воздействию геля эстрадиола.

Вспомогательные вещества

Препарат ДляЖенс диол содержит 62,35–187,05 мг пропилегликоля в каждой дозе 0,5–1,5 г, который может раздражать кожу.

Препарат ДляЖенс диол содержит 292–876 мг этанола в каждой дозе 0,5–1,5 г, что может вызвать чувство жжения на поврежденной коже.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Метаболизм эстрадиола ускоряется при одновременном приеме с барбитуратами, транквилизаторами (анксиолитики), наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, некоторыми противоэпилептическими средствами (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин), индукторами микросомальных ферментов печени; растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный.

Концентрация эстрадиола в крови также снижается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков и противовирусных препаратов (ампициллин, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Ритонавир и нелфинавир, известные также как сильные ингибиторы, при совместном применении с половыми гормонами, напротив, проявляют индуцирующие свойства.

При одновременном назначении с половыми гормонами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинацию с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), могут повышать или снижать плазменные концентрации эстрогена. В некоторых случаях такие эффекты могут оказаться клинически значимыми. Поэтому при совместном назначении с антивирусными препаратами ВИЧ и ВГС необходимо оценивать возможные варианты взаимодействия.

Действие эстрадиола усиливается на фоне приема фолиевой кислоты и препаратов гормонов щитовидной железы.

При трансдермальном применении удается избежать эффекта «первичного» прохождения через печень, таким образом, эффект от препаратов для ЗГТ при трансдермальном нанесении эстрогенов, возможно, в меньшей степени, чем при пероральном приеме, зависит от действия индукторов микросомальных ферментов печени.

В клинической практике усиленный метаболизм эстрогенов может вести к ослаблению эффекта и изменениям характера маточных кровотечений.

Эстрадиол:

- повышает эффективность гиполипидемических средств;
- ослабляет эффект препаратов мужских половых гормонов; гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.

Во время клинических исследований у пациентов, получающих лечение гепатита С при помощи комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ, более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы, значимо чаще возникало у женщин, применяющих содержащие этинилэстрадиол препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы. У женщин, применяющих лекарственные препараты, содержащие другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола, в том числе эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен пациентам, не принимавшим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

эстрогены; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих эти эстрогены, следует соблюдать осторожность при одновременном применении с комбинированным режимом приема препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также с режимом глекапревир/пибрентасвир.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат ДляЖенс диол не показан к применению во время беременности.

Если во время лечения препаратом ДляЖенс диол наступает беременность, лечение следует немедленно прекратить.

Результаты большинства эпидемиологических исследований, проведенных к настоящему времени и касающихся случайного воздействия эстрогенов на плод, не указывают на наличие тератогенного или фетотоксического эффекта.

Лактация

Препарат ДляЖенс диол не показан к применению во время грудного вскармливания.

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

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На протяжении первых нескольких месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения, «мажущие» кровянистые выделения и болезненность или увеличение молочных желез. Как правило, эти нежелательные реакции носят преходящий характер и обычно исчезают на фоне продолжающегося лечения. Ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях эстрадиола (при трансдермальном применении в дозе 50 мкг или 100 мкг в сутки) или выявленные в пострегистрационный период наблюдения. В клинических исследованиях местные реакции и боль в молочных железах встречались более чем у 10% пациенток.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто: ≥ 1/100, <1/10

Нечасто: ≥ 1/1000, <1/100

Редко: ≥ 1/10 000, <1/1000

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто – доброкачественные новообразования молочной железы, доброкачественные новообразования эндометрия; частота неизвестна – миома матки.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – обострение ангионевротического отека (врожденного и приобретенного).

Нарушения метаболизма и питания: часто – отеки, прибавка массы тела, снижение массы тела; нечасто – повышение аппетита, гиперхолестеринемия[1].

Психические нарушения: часто – депрессия, нервозность, сонливость; нечасто – тревога, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, изменение либидо и настроения, эйфория[1], возбуждение[1].

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – мигрень, парестезия, тремор[1].

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения, синдром «сухого глаза»[1]; редко – непереносимость контактных линз.

Нарушения со стороны сердца: нечасто: ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»; нечасто – повышение АД1, поверхностный флебит[1], пурпура[1]; редко – венозная тромбоэмболия (в т. ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и малого таза и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)); частота неизвестна – церебральные ишемические расстройства.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка[1], ринит[1].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, спазмы желудка, метеоризм; нечасто – запор, диспепсия[1], диарея[1], нарушения со стороны прямой кишки[1]; частота неизвестна – боль в животе, вздутие живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – нарушения функции печени, холестаз; частота неизвестна – холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – акне, алопеция, сухость кожи, патология ногтей[1], узловатая эритема, крапивница, кожные узелки[1], гирсутизм[1];

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

редко – сыпь; частота неизвестна – контактный дерматит, экзема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – патология суставов, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания, недержание мочи[1], цистит[1], изменение цвета мочи[1], гематурия[1].

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – ациклические кровотечения из влагалища или «мажущие» кровянистые выделения, выделения из влагалища, вульвовагиниты, менструальные нарушения, боль или болезненность молочных желез; нечасто – увеличение молочных желез, болезненность при пальпации молочных желез, гиперплазия эндометрия, маточные нарушения[1]; редко – дисменорея, предменструальноподобный синдром.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – раздражение кожи, зуд в месте нанесения препарата, боль, повышенная потливость; нечасто – утомляемость, астения[1], лихорадка[1], гриппоподобный синдром[1], недомогание[1].

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – отклонения от нормы результатов лабораторных анализов[1].

[1] Наблюдались в клинических исследованиях в единичных случаях. Учитывая малый размер популяции (n=611), на основании этих результатов невозможно определить, были ли эти явления нечастыми или редкими.

Описание отдельных нежелательных реакций

На фоне лечения эстрогенами/гестагенами наблюдались и другие нежелательные реакции:

- Доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые новообразования, в частности, рак эндометрия.
- Инфаркт миокарда и инсульт.
- Нарушение функции желчного пузыря.
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема, узловая эритема, тромбоцитопеническая пурпура.
- Отмечается повышение риска развития деменции при начале ЗГТ в возрасте старше 65 лет.

У женщин, применяющих комбинированные эстроген-гестагенные препараты свыше 5 лет, отмечается возрастание риска диагностирования РМЖ в 2 раза.

В связи с содержанием в составе пропиленгликоля применение препарата ДляЖенс диол может вызывать раздражение кожи. Возможно появление чувства жжения при нанесении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

на поврежденные участки кожи из-за наличия этилового спирта в составе препарата.

Риск развития рака яичников

Применение ЗГТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном-гестагеном было связано со слегка повышенным риском развития рака яичников (см. раздел 4.4). Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований указывает на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали ЗГТ (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56). Среди женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимающих ЗГТ на протяжении 5 лет, это приводит приблизительно к 1 дополнительному случаю на 2000 женщин. Среди женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у 2 женщин из 2000 диагностировали рак яичников в течение 5 лет.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Боли в молочных железах, чувство тревоги, раздражительность, тошнота, рвота, в некоторых случаях – метроррагия.

При трансдермальном применении передозировка маловероятна.

Лечение

Симптоматическое. Гель должен быть смыт с кожи.

Симптомы исчезают при снижении дозы или при отмене препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; эстрогены; природные и полусинтетические эстрогены.

Код АТХ: G03CA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Активное вещество препарата ДляЖенс диол, синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу, вырабатываемому в организме женщин яичниками, начиная с первой менструации и вплоть до менопаузы. Эстрогены образуют комплекс со специфическими рецепторами, обнаруженными в клетках различных органов-мишеней – в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе. Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез и-РНК, белков и высвобождение цитокинов и факторов роста.

Оказывает феминизирующее влияние на организм. Стимулирует развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствует своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, в больших концентрациях вызывает гиперплазию эндометрия, подавляет лактацию, угнетает резорбцию костной ткани, стимулирует синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин; транскортин; трансферрин; глобулин, связывающий половые гормоны), фибриногена. Оказывает прокоагулянтное действие, увеличивает синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III.

Повышает концентрации в крови тироксина, железа, меди и др. Оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина, повышает концентрацию триглицеридов. Модулирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулирует переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывает компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствует деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.

После менопаузы в организме образуется только незначительное количество эстрадиола (из эстрона, находящегося в печени и в жировой ткани). Снижение содержания вырабатываемого в яичниках эстрадиола сопровождается у многих женщин вазомоторной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией слизистой оболочки органов мочеполовой системы.

Вследствие дефицита эстрогенов развивается остеопороз (главным образом позвоночника). После приема внутрь большее количество эстрадиола прежде, чем попасть в кровоток, метаболизируется в просвете (микрофлорой) и стенке кишечника, а также в печени (что приводит к нефизиологически высоким концентрациям эстрона в плазме, а при длительной терапии – к кумуляции эстрона и эстрона сульфата). Последствия накопления этих метаболитов в организме в течение длительного времени еще не выяснены. Известно, что пероральное применение эстрогенов вызывает повышение синтеза белков (в т.ч. ренина), что приводит к повышению артериального давления (АД).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат ДляЖенс диол представляет собой гель трансдермальный на спиртосодержащей основе. При нанесении на кожу спирт быстро испаряется и эстрадиол проникает через кожу, попадая в кровеносную систему. Нанесение препарата ДляЖенс диол на площадь 200–400 $см^2$ (размер одной или двух ладоней) не влияет на количество абсорбированного эстрадиола. Однако, если препарат ДляЖенс диол наносится на большую площадь, то степень всасывания значительно снижается. В некоторой степени эстрадиол задерживается в подкожных тканях, откуда происходит постепенное высвобождение его в кровяное русло.

Распределение

Трансдермальное нанесение позволяет избежать первой стадии печеночного метаболизма, благодаря чему колебания концентрации эстрадиола в плазме крови при применении препарата ДляЖенс диол незначительны.

Трансдермальное введение 0.5, 1.0 и 1.5 мг эстрадиола (0.5, 1.0 и 1.5 г препарата ДляЖенс диол) сопровождается достижением средней максимальной концентрации C_{max} в плазме крови 143, 247 и 582 пкмоль/л, соответственно. Средние концентрации $C_{average}$ на протяжении интервала между дозами составляют 75, 124 и 210 пкмоль/л, соответственно. Средние минимальные концентрации C_{min} составляют 92, 101 и 152 пкмоль/л, соответственно. На фоне применения препарата ДляЖенс диол соотношение эстрадиол/эстрон сохраняется на уровне от 0.4 до 0.7, тогда как при применении пероральных эстрогенов оно обычно снижается до < 0,2.

Биодоступность эстрадиола при применении препарата ДляЖенс диол составляет 82 %.

Биотрансформация и элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Метаболизм и выведение эстрадиола при трансдермальном введении подобен метаболизму натуральных эстрогенов.

Не кумулирует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль

Карбомер 980

Троламин (триэтаноламин)

Спирт этиловый (95,0 %)

Вода очищенная

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 0,5 г, 1,0 г и 1,5 г препарата помещают в однодозовые трехслойные пакеты из PET/Al/PE (полиэтилентерефталат/алюминий/полиэтилен).

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 28 пакетов по 0,5 или 1,0 г и по 40 пакетов по 1,5 г с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

Пачки из картона 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19786
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

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

Тел.: +7 (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 диол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/