МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИНЗДРАВ РОССИИ
№013993/01- 101116
СОГЛАСОВАНО

Дивина
наименование лекарственного препарата

таблетки
лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 101116 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Побочные действия перечислены ниже по классам органов и частоте. Категории побочных явлений по частоте определены следующим образом: Часто (от ≥1/100 до <1/10) (от ≥1% до <10%)	**Побочное действие** Нежелательные реакции на препарат наиболее часто встречаются в первые месяцы приёма препарата. Нежелательные реакции ожидаются у 15-20% пациенток, принимающих препарат. Как правило, эти нежелательные реакции являются незначительными и проходят при

Нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100) (от ≥0,1% до <1%)

Редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000) (от ≥0,01% до <0,1%)

	Часто	**Нечасто**	**Редко**	Нежелательные реакции неизвестной частоты*
Нарушения со стороны иммунной системы		реакции гиперчувствительности		обострение наследственного ангионевротического отека
Новообразования		доброкачественные новообразования молочных желез и эндометрия		фибромиома
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	отеки. снижение или увеличение массы тела	повышенный аппетит, повышение концентрации холестерина в плазме крови		
Нарушения со стороны психики	нервозность, депрессия,	тревожность, бессонница,		

продолжении приёма препарата. В клинических исследованиях более чем у 10% пациенток наблюдались головные боли и болезненная чувствительность молочных желез.

Побочные действия перечислены ниже по классам органов и частоте. Категории побочных явлений по частоте определены следующим образом:

Часто (от ≥1/100 до <1/10) (от ≥1% до <10%)

Нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100) (от ≥0,1% до <1%)

Редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000) (от ≥0,01% до <0,1%)

Нежелательные реакции неизвестной частоты, сообщения о которых были получены после регистрации препарата (имеющиеся данные не позволяют оценить частоту).

Класс систем органов	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Нежелательные реакции неизвестной частоты**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая		Доброкачественные новообразования молочных желез и эндометрия		Фибромиома

	апатия	нарушения концентрации внимания, изменения настроения или полового влечения, ажитация, эйфория		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	мигрень, парестезия, тремор		
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	«приливы»	ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, флебит поверхностных вен, пурпура	венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен нижних конечностей или области таза, тромбоэмболия легочной артерии)	инсульт
Нарушения со стороны органов зрения	нарушения зрения, синдром «сухого»	непереносимость контактных линз		
кисты и полипы)				
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности		Обострение наследственного ангионевротического отёка
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Отёки, снижение или увеличение массы тела	Повышенный аппетит, повышение концентрации холестерина в плазме крови[1]		
Нарушения психики	Депрессия, нервозность, летаргия	Тревожность, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушения концентрации внимания, изменения		

	глаза			
Нарушения со стороны органов дыхательной системы		одышка, ринит		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, рвота, метеоризм, боли спастического характера в области эпигастрия	запор, диспепсия, диарея		боли в животе, вздутие живота
Нарушения со стороны печени и желче-выводящих путей			нарушения функции печени и желче-выводящих путей	холестатическая желтуха
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		нарушения со стороны суставов, судороги в мышцах		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих		недержание мочи, повышенная частота позывов к		

		настроения или полового влечения, ажитация[1], эйфория[1]		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Мигрень, парестезия, тремор[1]		
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения, синдром «сухого» глаза[1]	Непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны сердца		ощущение сердцебиения		
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Повышение артериального давления[1], флебит поверхностных вен[1], пурпура[1]	Венозная тромбоэмболия (например, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или области таза, тромбо-	Ишемические состояния головного мозга

путей		мочеис-пусканию, цистит, обесцвечи-вание мочи, гематурия		
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	боли / напряжение в молочных железах, влагалищн ые крово-течения, и выделения, ацикли-ческие кровотечен ия	увеличение молочных желез, болезненна я чувствтель-ность молочных желез, гипер-плазия эндометрия, нарушения со стороны матки	болезнен-ное менструаль-ноподобное кровотечен ие, пред-менструаль ный синдром	
Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей		акне, алопеция, сухость кожи, заболевания ногтей, узловая эритема, крапивница , гипер-трихоз, образовани е узелков в	сыпь	экзема

			эмболия легочной артерии)[2]	
Нарушения со стороны дыхатель-ной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка[1], ринит[1]		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, спасти-ческая боль в эпигастраль ной области, метеоризм	Запор, диспепсия[1], диарея[1], ректальные нарушения[1]		Боль в животе, вздутие живота
Нарушения со стороны печени и желчевывод ящих путей			Нарушения функции печени и желче-отделения	Холе-статическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и		Акне, алопеция, сухость	Сыпь	Экзема

		коже		
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенное потоотделение	усталость, нарушение лабораторных показателей, астения, лихорадка, гриппоподобное состояние, общее недомогание		

подкожных тканей		кожи, заболевания ногтей[1], узелковые уплотнения кожи[1], гирсутизм[1], узловатая эритема, крапивница		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Нарушения со стороны суставов, мышечные судороги		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышенная частота/ интенсивность позывов к мочеиспусканию, недержание мочи[1], цистит[1], обес-		

			цвечивание мочи[1], гематурия[1]		
	Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боли/напряжение в молочных железах, ациклические кровотечения/ кровянистые выделения, влагалищные выделения, нарушения со стороны вульвы/ влагалища, менструальные нарушения	Увеличение молочных желез, болезненная чувствительность молочных желез, гиперплазия эндометрия, нарушения со стороны матки[1]	Болезненное менструальноподобное кровотечение, синдром, подобный предменструальному	
	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенное потоотделение	Усталость, отклонения от нормы результатов лаборатор-		

			ных анализов[1], астения[1], повышенная температура[1], гриппоподобный синдром[1], общее недомогание[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.
2) См. разделы «Противопоказания» и «Особые указаня».

Сообщается о прочих нежелательных реакциях при приёме эстрогена/гестагена:

- Инфаркт миокарда.
- Нарушения со стороны желчного пузыря.
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: хлоазма, многоформная эритема.
- Панкреатит (см. раздел «Особые указания»).
- Возможная деменция в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Особые

	указания»). ***Риск рака молочной железы*** Сообщается о том, что у женщин, принимающих комбинированные препараты с содержанием эстрогена и гестагена в течение более 5 лет, до 2 раз повышается риск диагностирования рака молочной железы. - Повышение риска при приёме препаратов с содержанием только эстрогена (если оно присутствует) значительно ниже, чем при приёме комбинированных препаратов с содержанием эстрогена и гестагена. - Степень риска зависит от продолжительности приёма препарата (см. раздел «Особые указания»). ***Риск рака эндометрия*** *Женщины постклимактерического возраста с интактной маткой* У женщин с интактной маткой, не принимающих ЗГТ, риск рака эндометрия составляет 5 на 1000 (см. раздел «Особые указания»). ***Риск рака яичников*** Применение ЗГТ в виде монотерапии эстрогеном или комбинированной терапии эстрогеном-гестагеном было связано со слегка повышенным риском развития рака яичников (см. раздел «Особые указания»). 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. ***Риск венозной тромбоэмболии*** Применение ЗГТ связано с повышением относительного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т. е. тромбоза глубоких вен или лёгочной эмболии, в 1,3-3 раза. Их развитие более вероятно в первый год применения ЗГТ (см. раздел «Особые указания»). ***Риск ишемической болезни сердца*** - У женщин старше 60 лет, принимающих комбинированные препараты ЗГТ с содержанием эстрогена и гестагена, незначительно повышается риск ишемической болезни сердца (см. раздел «Особые указания»). ***Риск ишемического инсульта*** - Применение препаратов с содержанием как только эстрогена, так и эстрогена и гестагена, связано с повышением риска ишемического инсульта до 1,5 раз. Риск геморрагического инсульта при приёме препаратов ЗГТ не повышается. - Данный относительный риск не зависит от возраста или продолжительности применения препарата, но, как и базовый риск, сильно зависит от возраста: общий риск инсульта у женщин, принимающих препараты ЗГТ, повышается с возрастом (см. раздел

	«Особые указания»).
Особые указания Перед началом или повторным назначением ЗГТ необходимо собрать полный личный и семейный анамнез, а также провести тщательное общее и гинекологическое обследование с целью выявления возможных противопоказаний и соблюдения необходимых предосторожностей при приеме препарата. Перед началом лечения необходимо исключить наличие беременности. Если беременность наступила во время лечения, препарат должен быть немедленно отменен. Дивина не может использоваться для контрацепции. В процессе лечения также рекомендуется проводить дополнительные обследования. Частота обследований и применяемые методики определяются для каждой конкретной пациентки индивидуально. Обследование молочных желез и маммография проводятся в соответствии с принятыми нормами. Прорывные вагинальные кровотечения и не резко выраженные менструальноподобные кровотечения могут отмечаться в первые месяцы лечения. Если, несмотря на корректировку дозы, подобные кровотечения не прекращаются, прием препарата должен быть отменен до установления причины кровотечения. Если кровотечение рецидивирует после периода аменореи или продолжается после отмены лечения, следует установить его этиологию. Это может потребовать	**Особые указания** Препарат следует применять только при наличии симптомов постменопаузы, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Следует 1 раз в год, как минимум, тщательно оценивать соотношение пользы и риска и продолжать терапию ЗГТ лишь в том случае, если польза перевешивает риск. Данные о рисках применения ЗГТ при преждевременной менопаузе ограничены. Однако, поскольку у женщин молодого возраста уровень абсолютного риска снижен, то возможно, что соотношение пользы и риска в этой группе является более благоприятным, чем у женщин пожилого возраста. ***Медицинское обследование и наблюдение*** Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный семейный и личный анамнез. С учётом анамнеза, а также противопоказаний и мер предосторожности следует провести осмотр (в том числе осмотр молочных желёз и гинекологический осмотр). Во время лечения рекомендуется периодически проводить повторные обследования; их состав и частота подбираются индивидуально. Пациенток необходимо предупредить о том, что при любых изменениях в молочных железах необходимо обратиться к врачу (см. подраздел «Рак молочной железы» ниже). Следует проводить обследования (в т. ч.

биопсии эндометрия. Особенно тщательно нужно взвесить пользу от лечения и возможный риск от него, если присутствуют, возникали когда-либо прежде и/или имели место во время беременности или предшествовали курсам гормональной терапии состояния, описанные в разделе «С осторожностью». В этих случаях пациентка должна находиться под пристальным наблюдением. Под особым контролем должны находиться пациенты с сердечной недостаточностью и нарушением функции, т.к. эстрогены могут вызывать задержку жидкости. Пациентки в терминальной стадии заболеваний почек нуждаются в особо внимательном наблюдении, поскольку следует ожидать повышения уровня действующих веществ Дивины в крови. У некоторых пациенток, получающих эстроген/прогестагенную терапию, могут возникать изменения толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом следует внимательно следить за уровнем глюкозы в крови в первые месяцы ЗГТ. Данные эпидемиологических исследований дают основания предполагать, что заместительная гормональная терапия связана с относительно высоким риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболии легочных сосудов. Факторами риска для развития тромбоэмболических заболеваний являются: их наличие в	радиологические, такие как маммография) в соответствие с установленным порядком скрининговых обследований и индивидуальными потребностями пациентки. ***Состояния, требующие контроля*** Необходимо тщательное наблюдение врача, если у пациентки наблюдаются, имеются в анамнезе и/или обострялись во время беременности или ранее проводимой гормональной терапии какие-либо из следующих заболеваний/состояний/факторов риска, учитывая возможность ухудшения течения, рецидивирования или обострения во время приёма препарата Дивина: - Лейомиома (фибромиома матки) или эндометриоз. - Факторы риска тромбоэмболических заболеваний (см. ниже). - Факторы риска эстрогензависимых опухолей, в частности, неблагоприятная наследственность (рак молочной железы у ближайших родственниц). - Артериальная гипертензия. - Патология печени (например, аденома печени). - Сахарный диабет с поражением или без поражения сосудов. - Желчнокаменная болезнь. - Мигрень или (тяжелые) головные боли. - Системная красная волчанка. - Наличие в анамнезе гиперплазии эндометрия (см. ниже).

персональном и семейном анамнезе, выраженное ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м2) и системная красная волчанка. Единого мнения касательно возможной роли варикозного расширения вен нет. Назначение ЗГТ пациенткам с рецидивирующим или с установленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, получающим антикоагулянтную терапию, требует тщательной оценки соотношения риска и пользы от ЗГТ. Для исключения предрасположенности к возникновению тромбозов следует тщательно изучить анамнез на наличие рецидивирующих тромбозов или рецидивирующих спонтанных абортов. До постановки вышеуказанного диагноза или начала антикоагулянтной терапии, назначение ЗГТ следует считать противопоказанным. Риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей может временно увеличиваться при длительной иммобилизации, обширных травмах или «больших» хирургических операциях. У всех послеоперационных больных повышенное внимание должно быть уделено профилактическим мероприятиям, направленным на предотвращение тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств. В случаях, когда длительная иммобилизация необходима после хирургических операций, в частности после операций на органах брюшной полости и операциях на нижних конечностях, следует рассмотреть возможность временного прекращения ЗГТ за 4-6 недель	- Эпилепсия. - Бронхиальная астма. - Отосклероз. - Наследственный ангионевротический отек. ***Основания для немедленного прекращения приема препарата*** Прием препарата следует прекратить при выявлении противопоказаний, а также в следующих ситуациях: - Желтуха или ухудшение функций печени. - Значительное повышение артериального давления. - Впервые развившиеся мигренеподобные головные боли. - Беременность. ***Гиперплазия и рак эндометрия*** - У женщин с интактной маткой при длительном применении препаратов ЗГТ, содержащих только эстрогены, возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия. 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 (см. раздел «Побочное действие»). После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться на протяжении как минимум 10 лет. - Добавление гестагенов в циклическом режиме, как минимум на 12

до операции. Решение о возобновлении ЗГТ принимается индивидуально для каждого конкретного случая.

Если тромбозы развиваются после начала ЗГТ, Дивину следует отменить. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении следующих симптомов: боль и отечность нижних конечностей, внезапно возникшие боли в грудной клетке, одышка.

Данные эпидемиологических исследований показали некоторое увеличение вероятности развития рака молочной железы у женщин получавших ранее или получающих в настоящее время ЗГТ. Выявление рака молочной железы может быть связано с ранней диагностикой, биологическими эффектами ЗГТ или комбинацией обоих факторов. Вероятность диагностирования рака молочной железы увеличивается вместе с длительностью лечения и возвращается к норме через пять лет после прекращения ЗГТ.

У женщин в постменопаузальном периоде, получающих эстрогены, увеличивается риск возникновения подтвержденной желчнокаменной болезни.

При приеме ЗГТ также увеличивается риск развития СКВ.

Использование эстрогенов может влиять на результаты определенных лабораторных показателей (активность печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы).

дней в месяц (или в течение каждого 28-дневного цикла), или непрерывный прием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у женщин, не перенесших гистерэктомию, предотвращает увеличение риска, ассоциирующееся с монопрепаратами эстрогенов для ЗГТ.

- В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться «прорывные» кровотечения и «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывное» кровотечение или «мажущие» кровянистые выделения появляются после некоторого периода лечения или продолжаются после отмены лечения, необходимо выяснить причину этого, что предполагает возможность биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Рак молочной железы

Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты и, возможно, также монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ.

Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ

- В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (исследование «Инициативы здоровья женщин», WHI) и в

Эстрогенная терапия может приводить к увеличению уровня триглицеридов плазмы крови, что в некоторых случаях способствует развитию панкреатита и других осложнений у пациенток с врожденными дефектами метаболизма липопротеинов. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.	эпидемиологических исследованиях получены совпадающие данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ; повышение риска обнаруживалось приблизительно через 3 года лечения (см. раздел «Побочное действие»). *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстрогены* - В исследовании WHI не обнаружено повышения риска развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию и использующих препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены. В обсервационных исследованиях в большинстве случаев сообщается о небольшом увеличении риска установления диагноза рака молочной железы, который существенно ниже, чем у женщин, применяющих комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ (см. раздел «Побочное действие»). Добавочный риск начинает проявляться после нескольких лет лечения, но возвращается к исходному уровню в течение нескольких (не более пяти) лет после прекращения лечения. ЗГТ, в частности, применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ, приводит к повышению плотности маммографических изображений, что может препятствовать рентгенологическому выявлению рака молочной железы. ***Рак яичников***

	Рак яичника встречается с меньшей частотой, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные из большого мета-анализа свидетельствуют о несколько повышенным риске у женщин, принимающих монопрепараты эстрогенов или комбинированные эстроген-гестагенные препараты для 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 «Побочное действие»). ***Венозная тромбоэмболия*** ЗГТ ассоциируется с увеличением риска развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в 1,3 – 3 раза, в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Возникновение таких явлений более вероятно в течение первого года ЗГТ, чем позднее (см. раздел «Побочное действие»). - У пациенток с тромбофилическими нарушениями или ВТЭ в анамнезе повышен риск ВТЭ, что может усугубиться при применении ЗГТ. Поэтому ЗГТ противопоказана этим пациенткам (см. раздел «Противопоказания»). - К общепризнанным факторам риска ВТЭ относятся приём эстрогена, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства,

	длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. О возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ нет единого мнения. - Как и всегда, необходимо рассматривать меры профилактики ВТЭ после хирургических операций. Если после плановой операции планируется длительная иммобилизация, то рекомендуется прекратить прием препарата Дивина за 4-6 недель до оперативного вмешательства и не возобновлять приём, пока не будет полностью восстановлена подвижность пациентки. - Если у самой пациентки нет ВТЭ в анамнезе, но у её ближайших родственников случался тромбоз в молодом возрасте, то можно предложить пациентке скрининговое обследование после тщательного разъяснения его ограничений (скрининговое обследование выявляет лишь часть случаев тромбофилических нарушений). Если выявлено тромбофилическое нарушение, соответствующее тромбозу у родственников, или если нарушение является «серьёзным» (например, дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C, либо комбинация дефицитов), то ЗГТ противопоказана. - Необходимо тщательно оценивать соотношение пользы и риска ЗГТ

	у женщин, уже постоянно принимающих антикоагулянты. - Если ВТЭ возникает после начала приёма препарата, то приём препарата необходимо прекратить. Пациенток необходимо предупредить о том, что они должны немедленно обратиться к врачу при обнаружении возможных симптомов тромбоэмболии (например, при болезненности и отечности нижней конечности, внезапной боли в груди или одышке). ***Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*** - В рандомизированных контролируемых исследованиях не было обнаружено защитного действия от инфаркта миокарда у женщин, как страдающих ИБС, так и не страдающих ею, при приёме комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ или монопрепаратов эстрогенов для ЗГТ. *Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ* При приёме комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ незначительно повышается относительный риск ИБС. Поскольку базовый абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, то количество случаев ИБС, вызванных приёмом комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, лишь очень незначительно повышается у здоровых женщин в возрасте, близком к

	климактерическому, однако, более значительно повышается в более пожилом возрасте. *Применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстрогены* В рандомизированных контролируемых исследованиях не было обнаружено повышенного риска ИБС у женщин, подвергшихся гистерэктомии и принимающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены. ***Ишемический инсульт*** Риск ишемического инсульта повышается до 1,5 раз при приёме как комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ, так и препаратов для ЗГТ, содержащих только эстрогены. Относительный риск не зависит от возраста или времени с момента менопаузы. Однако, поскольку базовый риск инсульта сильно зависит от возраста, то общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, повышается с возрастом (см. раздел «Побочное действие»). ***Прочие заболевания*** - Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентками с нарушением функции почек и сердечной недостаточностью. - При проведении ЗГТ у женщин с хронической гиперглицеридемией необходимо тщательное наблюдение врача, поскольку при приёме эстрогенных препаратов у таких пациенток отмечались отдельные

	случаи сильного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, что приводило к панкреатиту. - Эстроген повышает уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Это приводит к повышению общего уровня циркулирующих в крови гормонов щитовидной железы, что выражается в уровнях белково-связанного йода (БСЙ), Т4 (измеряется методом колоночной хроматографии или радиоиммунного анализа) или Т3 (измеряется методом радиоиммунного анализа). Сокращается поглощение Т3 смолой, что отражает повышенный уровень ТСГ. Концентрации свободных Т3 и Т4 остаются неизменными. Могут быть повышены концентрации в плазме крови других связывающих белков, т. е. кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных и биологически активных гормонов остаются неизменными. Могут быть повышены концентрации других белков (ангиотензиногена/субстрата ренина, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина) в плазме крови. - В отдельных случаях может развиваться хлоазма, в особенности у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к хлоазме, следует ограничить пребывание на солнце и воздействие ультрафиолетового излучения во время приёма ЗГТ.

	- ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Некоторые данные указывают на повышенный риск деменции у женщин, начинающих постоянно принимать комбинированные эстроген-гестагенные препараты для ЗГТ или препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены, в возрасте старше 65 лет.
Представительство в Москве 119034, Москва, Сеченовский переулок, дом 6, стр.3 тел.: (495) 363-50-71, 72,73 тел./факс: (495) 363-50-74	*Представитель и организация, уполномоченная принимать претензии потребителей в России* ООО «Орион Фарма» 119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3 тел.: (495) 363-50-73, факс: (495) 363-50-74

Специалист по регистрации и качеству
ООО «Орион Фарма» Самкова О.С.

