МИНЗДРАВ РОССИИ
300522
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дивина

наименование лекарственного препарата

набор таблеток, 10 мг + 2 мг и 2 мг

лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

300522

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Эстрогенный эффект Дивины может снижаться при одновременном приеме с гипотензивными препаратами, непрямыми антикоагулянтами, пероральными гипогликемическими средствами; баобитуратами, гидантоином, рифампицином, ампициллином, тетрациклином, а также с препаратами-индукторами микросомального окисления (в т.ч. фенитоин, противоэпилептические средства, гризеофульвин). Эстрогенный эффект Дивины может увеличиваться при одновременном приеме с препаратами, угнетающими микросомальное	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может ускоряться при одновременном приеме с индукторами ферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов, особенно ферментов цитохрома Р450, такими как противоэпилептические препараты (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц). Ритонавир и нелфинавир, известные также как сильные ингибиторы, при совместном приеме с половыми гормонами, напротив,

Старая редакция	Новая редакция
окисление (кетоконазол, циклоспорин).	проявляют индуцирующие свойства. При одновременном приеме 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. Препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum Perforatum), могут ускорять метаболизм эстрогенов и прогестагенов. В клинической практике усиленный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может вести к ослаблению эффекта и изменениям характера маточных кровотечений. *Фармакодинамические взаимодействия* 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

Старая редакция	Новая редакция
	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.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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. 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

Старая редакция	Новая редакция
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). - 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	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). - 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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.	Добавление гестагенов в циклическом режиме, как минимум на 12 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.	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	***Рак молочной железы***
Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-	Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированные эстроген-

Старая редакция	Новая редакция
гестагенные препараты и, возможно, также монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ.	гестагенные препараты и, возможно, также монопрепараты эстрогенов для ЗГТ; этот риск зависит от длительности применения ЗГТ.
Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ	*Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ*
- В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (исследование «Инициативы здоровья женщин», WHI) и в 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»).	В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (исследование «Инициативы здоровья женщин», WHI) и в 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	*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»).	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	Добавочный риск начинает проявляться

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	В рандомизированных контролируемых исследованиях не было обнаружено повышенного риска ИБС у женщин, подвергшихся гистерэктомии и принимающих препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены.
Ишемический инсульт	***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»).	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	***Прочие заболевания***
- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому необходимо тщательное	Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, поэтому необходимо тщательное

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. 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 (ВГС), 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,

Старая редакция	Новая редакция
	такие как комбинированные гормональные контрацептивы. Кроме того, среди пациентов, 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. ***Вспомогательные вещества*** Пациенты с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости лактозы, дефицита лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот лекарственный препарат.

Старший менеджер по регистрации
ООО «Орион Фарма» Федина К.Г.