МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N011361/01- 061216
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фемостон® 1

таблетки покрытые пленочной оболочкой,

Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___»_061216_ 20_ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® 1, идентичен эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме у женщин в менопаузальном возрасте и уменьшает климактерические симптомы в течение первых недель лечения. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом Фемостон® 1 предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или после овариоэктомии. Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® 1, идентичен эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме в перименопаузе (при начале терапии не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации) и в постменопаузе, и уменьшает выраженность клинических проявлений постменопаузы в течение первых недель лечения. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом Фемостон® 1 предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или

Старая редакция	Новая редакция
приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность. При проведении ЗГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный под действием эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия. ***Фармакокинетика*** ***Эстрадиол*** *Всасывание* После приема внутрь микронизированный эстрадиол легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и метаболизируется в печени до эстрона и эстрона сульфата, обладающих эстрогенной активностью. *Распределение* Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы, из которых 30-52% с альбумином и около 46-69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). *Метаболизм* Эстрадиол метаболизируется в печени до эстрона и эстрона сульфата, обладающих эстрогенной активностью. Эстрона сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции. *Выведение* Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии	после овариоэктомии. Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность. При проведении ЗГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный действием эстрогена риск развития гиперплазии эндометрия. ***Фармакокинетика*** ***Эстрадиол*** *Всасывание* Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. *Распределение* Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы крови, из которых 30-52% с альбумином и около 46-69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). *Метаболизм* После приема внутрь эстрадиол активно метаболизируется в печени. Основными неконъюгированными и конъюгированными метаболитами являются эстрон и эстрона сульфат, обладающие эстрогенной активностью. Эстрона сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции.

Старая редакция	Новая редакция
преимущественно почками. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет 10-16 ч. Эстрогены проникают в грудное молоко. *Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы* При ежедневном приеме препарата Фемостон® 1 концентрация эстрадиола достигает постоянной величины примерно через 5 дней. ***Дидрогестерон*** *Всасывание* После приема внутрь быстро всасывается и полностью метаболизируется. Время наступления максимальной концентрации (T_{max}) для дидрогестерона варьируют от 30 минут до 2,5 часов. Биодоступность дидрогестерона – 28%. *Распределение* Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы. *Метаболизм* Основным метаболитом дидрогестерона является 20-α-дигидродидрогестерон (ДГД). Максимальная концентрация ДГД в плазме крови достигается приблизительно через 1,5 ч после приема препарата. Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию дидрогестерона, соотношения значений площади под кривой "концентрация-время" (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25, соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона 5 – 7 часов, для	*Выведение* Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии преимущественно почками. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет 10-16 ч. Эстрогены проникают в грудное молоко. *Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы* При ежедневном приеме препарата Фемостон® 1 концентрация эстрадиола в плазме крови достигает постоянной величины примерно через 5 суток. Обычно данный показатель достигается в течение 8-11 суток после начала терапии. ***Дидрогестерон*** *Всасывание* После приема внутрь быстро всасывается и полностью метаболизируется. Значения времени наступления максимальной концентрации (T_{max}) для дидрогестерона варьируют от 30 минут до 2,5 часов. Абсолютная биодоступность дидрогестерона – 28%. *Распределение* Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы крови. *Метаболизм* Основным метаболитом дидрогестерона является 20-α-дигидродидрогестерон (ДГД). Максимальная концентрация ДГД в плазме крови достигается приблизительно через 1,5 ч после приема препарата. Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию

Старая редакция	Новая редакция
ДГД – 14 - 17 часов. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17α-гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности. *Выведение* Полностью дидрогестерон выводится через 72 ч. В среднем, 63% от принятой дозы выводится почками. Общий плазменный клиренс – 6,4 л/мин. ДГД определяется в моче преимущественно в виде конъюгата глюкуроновой кислоты. *Зависимость концентрации дидрогестерона от времени и дозы* Сравнение кинетики разовой и многократных доз показывает, что фармакокинетические свойства дидрогестерона и ДГД не меняются при приеме многократных доз. Равновесная концентрация дидрогестерона была достигнута через 3 дня после лечения препаратом Фемостон® 1.	дидрогестерона, соотношения значений площади под фармацевтической кривой "концентрация-время" (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25, соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона 5 – 7 часов, для ДГД – 14 - 17 часов. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17α-гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности. *Выведение* Полностью дидрогестерон выводится через 72 ч. В среднем, 63% от принятой дозы выводится почками. Общий плазменный клиренс – 6,4 л/мин. ДГД определяется в моче преимущественно в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты. *Зависимость концентрации дидрогестерона от времени и дозы* Для препарата характерна линейная фармакокинетика при одно- и многократном приеме внутрь в диапазоне доз от 2,5 мг до 10 мг. Сравнение кинетики разовой и многократных доз показывает, что фармакокинетические свойства дидрогестерона и ДГД не меняются при приеме многократных доз. Равновесная концентрация дидрогестерона достигается через 3 суток после начала приема препарата.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. В первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке белого цвета (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «1»), содержащей 1 мг эстрадиола, а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 серой таблетке (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «2»), содержащей 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Лечение должно продолжаться без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать следующий лечебный цикл. Обычно лечение следует начинать с препарата Фемостон® 1. В зависимости от клинической эффективности, дозировку можно корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью. Если жалобы, связанные с недостаточностью эстрогена сохраняются, дозировку можно увеличить, используя препарат Фемостон® 2. Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на	**Способ применения и дозы** Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. В первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке белого цвета (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «1»), содержащей 1 мг эстрадиола, а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 серой таблетке (из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «2»), содержащей 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Прием препарата должен продолжаться без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать следующий цикл приема препарата. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных расстройств, следует применять наименьшую эффективную дозу в течение наименьшего периода времени. В зависимости от клинического ответа в дальнейшем дозу можно корректировать. Непрерывный последовательный прием препарата следует начинать с препарата Фемостон® 1. В зависимости от клинической эффективности, дозировку можно корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью. Если жалобы, связанные с дефицитом эстрогенов сохраняются, дозировку можно увеличить, используя препарат

Старая редакция	Новая редакция
Фемостон® 1. Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием Фемостон® 1 в любой день. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность “прорывного” маточного кровотечения или “мажущих” кровянистых выделений.	Фемостон® 2. При переходе с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, следует закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат Фемостон® 1. При переходе с непрерывного комбинированного режима терапии, следует начинать прием препарата Фемостон® 1 в любой день. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность «прорывных» маточных кровотечений или «мажущих» кровянистых выделений.
Особые указания Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. Сведения о рисках, связанных с ЗГТ в случае преждевременной менопаузы, ограничены. Из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, отношение польза/риск у них может быть в пользу ЗГТ по сравнению с женщинами более старшего возраста. *Медицинское обследование* Перед назначением или возобновлением терапии	**Особые указания** Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. У всех пациенток, получающих ЗГТ, по меньшей мере, 1 раз в год требуется проведение оценки соотношения польза/ риск. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. Сведения о рисках, связанных с ЗГТ в случае преждевременной менопаузы, ограничены. Из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин

Старая редакция	Новая редакция
препаратом Фемостон® 1 необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое обследование (в том числе и молочных желез) пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения препаратом Фемостон® 1 рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев. Целесообразно проведение маммографии для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы о тех возможных изменениях молочных желез, о которых требуется сообщить лечащему врачу. *Гиперплазия эндометрия* Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении пациентками только эстрогенов зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с отсутствием лечения; риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии. Циклическое применение прогестагена (по крайней мере, в течение 12 дней 28-дневного цикла), или применение непрерывного комбинированного режима ЗГТ у женщин с сохраненной маткой могут предотвратить повышенный эстрогенами риск гиперплазии и рака эндометрия.	более молодого возраста, отношение польза/риск у них может быть в пользу ЗГТ по сравнению с женщинами старшего возраста. *Медицинское обследование* Перед началом или возобновлением приема препарата Фемостон® 1 необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое обследование (в том числе и молочных желез) пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время приема препарата Фемостон® 1 рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 месяцев. Целесообразно проведение маммографии для дополнительного обследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы о тех возможных изменениях молочных желез, о которых требуется сообщить лечащему врачу. При наличии в семейном анамнезе у родственников 1-й линии родства тромбозов или тромбоэмболий в молодом возрасте; на фоне приема препаратов для ЗГТ необходимо тщательное медицинского наблюдение. Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени.

Старая редакция	Новая редакция
В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости - проведение гистологического (цитологического) исследования. *Кровянистые выделения* В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться “прорывные” кровотечения и/или скудные кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования. *Венозная тромбоэмболия* ЗГТ связана с 1,3 - 3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии лёгочной артерии. Такое явление наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ. При наличии тромбоэмболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза. Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо внимательно рассматривать назначение препарата Фемостон® 1 с точки зрения соотношения "польза/риск". До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии	Причины для немедленной отмены терапии: Терапию следует отменить, если установлено наличие противопоказаний, а также в следующих случаях: • Желтуха или ухудшение функции печени • Значительное повышение артериального давления • Начало головных болей по типу мигрени • Беременность *Гиперплазия и рак эндометрия* Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с пациентками, не получающими терапию; риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии. У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, в связи с повышенным риском развития рака эндометрия. Циклическое применение прогестагена (по крайней мере, в течение 12 дней 28-дневного цикла), или применение непрерывного комбинированного режима ЗГТ у женщин с сохраненной маткой могут предотвратить повышение риска гиперплазии и рака эндометрия, связанного с приемом эстрогена. У женщин, применяющих комбинированную ЗГТ на протяжении 5 лет не приводило к повышению риска развития рака эндометрия.

Старая редакция	Новая редакция
или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® 1 не назначается. При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае серьезности или тяжести дефекта (например, недостаточность антитромбина III, протеина S или C, а также при комбинации дефектов), препарат Фемостон® 1 противопоказан. Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, назначение препарата Фемостон® 1, который увеличивает этот риск, противопоказано. В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2), беременность или послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства у всех послеоперационных больных необходимо рассмотреть вопрос о профилактических мерах. В случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства, за 4-6 недель до этого рекомендуется прекратить прием препарата Фемостон® 1, и лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не	В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости - проведение гистологического (цитологического) исследования. *Кровянистые выделения из влагалища* В первые месяцы приема препарата могут отмечаться прорывные кровотечения и/или скудные кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования. *Венозная тромбоэмболия* ЗГТ связана с 1,3 - 3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии лёгочной артерии. Развитие такого явления наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ. При наличии тромбоэмболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза (в ходе скрининга выявляется только часть нарушений системы свертывания крови). Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо внимательно рассматривать назначение препарата Фемостон® 1 с точки зрения соотношения польза/ риск. До завершения тщательной оценки факторов

Старая редакция	Новая редакция
восстановится подвижность. Если ВТЭ развивается уже после начала терапии, то следует прекратить прием препарата, а пациентки должны быть информированы, что они должны немедленно обратиться к своему врачу в случае возникновения у себя какого-либо потенциально тромбоэмболического симптома (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка). *Рак молочной железы и рак яичников* У женщин, длительно получавших ЗГТ с применением только эстрогенов или комплекса "эстроген-прогестаген", увеличивается частота диагностирования рака молочной железы, которая возвращается к исходному уровню в течение 5 лет после прекращения терапии. Увеличение риска зависит от длительности применения ЗГТ. У женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагеновую ЗГТ более 5 лет, риск развития рака молочной железы может увеличиться до 2-х раз. На фоне приема препаратов для ЗГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы. Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы. Длительное применение (не менее 5-10 лет) эстрогенов в режиме монотерапии при ЗГТ связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. Данные некоторых	возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® 1 не назначается. При выявлении наследственной или приобретенной предрасположенности к артериальным или венозным тромбозам (например, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III и т.д., а также их сочетание) и/или наличии таких состояний в семейном анамнезе (у родственников 1-й линии родства) прием препарата Фемостон® 1 противопоказан в виду увеличения риска развития тромбоза и тромбоэмболии, в том числе венозной. В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2), беременность или послеродовой период, системная красная волчанка и рак. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ. Для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства у всех послеоперационных больных необходимо рассмотреть вопрос о профилактических мерах. В случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства, за 4-6 недель до этого следует прекратить и не возобновлять прием препарата Фемостон® 1 до полного восстановления двигательной активности женщины. Если ВТЭ развивается уже после начала терапии,

Старая редакция	Новая редакция
исследований, включая WHI, указывают на то, что комбинированная ЗГТ может в такой же или несколько меньшей степени повышать риск развития данной патологии. *Риск ишемического инсульта* Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогеном связаны с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при получении ЗГТ не повышается. Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом. *Ишемическая болезнь сердца (ИБС)* Относительный риск ИБС во время применения комбинированной ЗГТ эстрогеном+прогестагеном незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема комбинированной ЗГТ у здоровых женщин предменопаузального возраста очень невелико, однако оно повышается с возрастом. *Другие состояния* Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациенток с нарушением функции почек и сердца. У женщин с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для ЗГТ, в очень редких	то следует прекратить прием препарата, а пациентки должны быть информированы, что они должны немедленно обратиться к своему врачу в случае появления любого из симптомов, свидетельствующих о возможном тромбозе или тромбоэмболии (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка). *Рак молочной железы* У женщин, длительно получавших ЗГТ содержащими только эстроген или комбинированными (эстроген + гестаген) препаратами, увеличивается частота диагностирования рака молочной железы, которая возвращается к исходному уровню в течение 5 лет после прекращения терапии. Увеличение риска зависит от длительности применения ЗГТ. У женщин, принимающих комбинированные препараты для ЗГТ более 5 лет, риск развития рака молочной железы может увеличиться до 2-х раз. Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Инициатива Женского Здоровья (WHI)) и эпидемиологических исследований показали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные препараты для ЗГТ (эстроген + гестаген). Данное повышение становиться заметным после приблизительно трех лет терапии.

Старая редакция	Новая редакция
случаях значительно повышаться концентрация в плазме крови триглицеридов, что способствует развитию панкреатита. Эстрогены увеличивают концентрацию тиреодсвязывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (концентрации свободных гормонов T_3 (трийодтиронин) и T_4 (тироксин) обычно не изменяются). Концентрации других связывающих белков в плазме крови (транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны) могут также повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих глюкокортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно увеличение концентрации других плазменных белков (системы ангиотензиноген/ренина, α-1-антитрипсин, церулоплазмин). Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение ЗГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет. Препарат Фемостон® 1 не является контрацептивным средством. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами,	На фоне приема препаратов для ЗГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы. *Рак яичников* Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате проведения крупномасштабного метаанализа, свидетельствуют о незначительном повышении риска развития рака яичников для женщин, получающих ЗГТ в виде комбинированными препаратами или содержащими только эстроген. Данные исследования (повышение риска) становятся более очевидными при длительности терапии более пяти лет, а после ее прекращения риск постепенно снижается со временем. Результаты ряда других исследований, в том числе WHI, указывают на то, что комбинированная ЗГТ связана с аналогичным или несколько меньшим риском развития рака яичников. *Риск ишемического инсульта* Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогеном связаны с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта при получении ЗГТ не повышается. Относительный риск не зависит от возраста, времени наступления менопаузы или

Старая редакция	Новая редакция
учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы.	продолжительности терапии. Однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск возникновения инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом. *Ишемическая болезнь сердца (ИБС)* В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было получено свидетельств защитного действия ЗГТ против инфаркта миокарда у женщин с/без ИБС, которые получали комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном или только эстрогеном. Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном Относительный риск ИБС во время применения комбинированной ЗГТ эстрогеном и прогестагеном незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема комбинированной ЗГТ у здоровых женщин предменопаузального возраста очень невелико, однако оно повышается с возрастом. Риск немного выше у женщин в возрасте старше 60 лет. *Другие состояния* Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациенток с нарушением функции почек и сердца. Данной группе пациенток следует находиться под медицинским наблюдением. Пациенткам с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для ЗГТ, также следует находиться под медицинским наблюдением, т.к. имеются

Старая редакция	Новая редакция
	сообщения о очень редких случаях значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, что способствует развитию панкреатита. Эстрогены увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (измеряется определением йода, связанного с белками плазмы), концентрации тироксина (Т4) - хроматографический или радиоиммунный анализ или трийодтиронина (Т3) - радиоиммунный анализ. Тест захвата меченного трийодтиронина показывает повышенную концентрацию тироксинсвязывающего глобулина. Концентрации свободных гормонов T_3 и T_4 обычно не изменяются. Концентрации других связывающих белков в плазме крови (например, транскортин и глобулин связывающий половые гормоны) могут также повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих глюкокортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно увеличение концентрации других плазменных белков (системы ангиотензиноген/ренина, α-1-антитрипсин, церулоплазмин). Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение ЗГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

Старая редакция	Новая редакция
	Препарат Фемостон® 1 не является контрацептивным средством. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы.

Старший менеджер департамента регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз» **М. Щуклин**

