МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014320/01-290916
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фемостон® конти

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1 мг

Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___»290916 20_ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® конти, 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® конти предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или после овариоэктомии. Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность.	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® конти, 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® конти предупреждает потерю костной массы в постменопаузальном периоде или после овариоэктомии. Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность.

Старая редакция	Новая редакция
При проведении ЗГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный под действием эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия. ***Фармакокинетика*** ***Эстрадиол*** *Всасывание* Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц, микронизированный эстрадиол легко 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, 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 преимущественно почками. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет 10-16 ч. Эстрогены проникают в грудное молоко. *Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы*	При проведении ЗГТ включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный под действием эстрогенов 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. *Выведение* Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии преимущественно почками. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет 10-16 ч.

Старая редакция	Новая редакция
При ежедневном приеме препарата Фемостон® конти концентрация эстрадиола в плазме крови достигает постоянной величины примерно через 5 дней. *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. Биодоступность дидрогестерона – 28%. *Распределение* Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы. *Метаболизм* Основным метаболитом дидрогестерона является 20α-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 ДГД 14 – 17 часов. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества	Эстрогены проникают в грудное молоко. *Зависимость концентрации эстрадиола от времени и дозы* При ежедневном приеме препарата Фемостон® конти концентрация эстрадиола в плазме крови достигает постоянной величины примерно через 5 дней. Обычно данный показатель достигается в течение 8-11 дней 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 20α-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 фармацевтической кривой “концентрация-время” (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) ДГД к дидрогестерону составляют около 40

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 дня после лечения.
Способ применения и дозы Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток),	**Способ применения и дозы** Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток),

Старая редакция	Новая редакция
независимо от приема пищи. Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на Фемостон® конти. Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием Фемостон® конти 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.	независимо от приема пищи. Лечение должно продолжаться без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать следующий лечебный цикл. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных растройств, следует применять наименьшую эффективную дозу в течение наименьшего периода времени. В зависимости от клинического ответа в дальнейшем дозу можно корректировать. Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат Фемостон® конти. Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием препарата Фемостон® конти 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	**Особые указания** Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество

Старая редакция	Новая редакция
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. *Медицинское обследование* Перед назначением или возобновлением терапии препаратом Фемостон® конти 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® конти 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. Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени. *Гиперплазия эндометрия* Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении пациентками только эстрогенов	жизни. У всех пациенток, получающих ЗГТ, по меньшей мере, 1 раз в год требуется оценка 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 более молодого возраста, отношение польза/риск у них может быть в пользу ЗГТ по сравнению с женщинами старшего возраста. *Медицинское обследование* Перед назначением или возобновлением терапии препаратом Фемостон® конти 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® конти 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.

Старая редакция	Новая редакция
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. В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости - проведение гистологического (цитологического) исследования. *Кровянистые выделения из влагалища* 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.	Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени. *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 пациентками не получающими терапию; риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии. У женщин с сохраненной маткой не рекомендуется назначение ЗГТ только эстрогенами, 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 повышенный эстрогенами риск гиперплазии и рака эндометрия. У женщин, применение комбинированной ЗГТ на протяжении 5 лет не приводило к повышению риска развития рака эндометрия. В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового (УЗ) скрининга, при необходимости - проведение гистологического (цитологического) исследования. *Кровянистые выделения из влагалища* В первые месяцы лечения препаратом могут

Старая редакция	Новая редакция
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® конти с точки зрения соотношения "польза/риск". До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® конти 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® конти противопоказан. Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, назначение препарата Фемостон® конти, 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	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® конти с точки зрения соотношения польза/ риск. До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® конти не назначается. При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае серьезности или тяжести дефекта (например, недостаточность антитромбина

Старая редакция	Новая редакция
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® конти, и лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не 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	III, протеина S или C, а также при комбинации дефектов), препарат Фемостон® конти противопоказан. Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями есть повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, назначение препарата Фемостон® конти, 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® конти, и лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	случае возникновения у себя какого-либо потенциально тромбоэмболического симптома (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка). *Рак молочной железы* У женщин, длительно получавших ЗГТ с применением только эстрогенов или в комбинации эстроген и 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 ЗГТ более 5 лет, риск развития рака молочной железы может увеличиться до 2-х раз. <u>Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном</u> Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Инициатива Женского Здоровья (WHI)) и эпидемиологических исследований показали повышение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном. Данное повышение становиться заметным после приблизительно трех лет терапии. <u>Терапия только эстрогеном</u> По результатам исследования WHI не отмечалось повышения риска развития рака молочной железы у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших ЗГТ только эстрогеном.

Старая редакция	Новая редакция
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.	В большинстве наблюдательных исследований было показано небольшое повышение риска рака молочной железы, при этом, данный риск был заметно ниже у женщин, принимавших комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном.
Другие состояния	Повышение риска становиться заметным после нескольких лет применения препаратов ЗГТ, а после прекращения терапии возвращается к исходному уровню в течение нескольких (максимум пяти) лет.
Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациенток с нарушением функции почек и сердца.	На фоне приема препаратов для ЗГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы.
У женщин с гипертриглицеридемией на фоне приема препаратов для ЗГТ, в очень редких случаях может значительно повышаться концентрация в плазме крови триглицеридов, что способствует развитию панкреатита.	*Рак яичников*
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-	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 монотерапии эстрогенами или комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами. 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

Старая редакция	Новая редакция
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® конти 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.	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 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 монотерапию эстрогеном. <u>Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном</u> 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,

Старая редакция	Новая редакция
	однако оно повышается с возрастом. Риск немного выше у женщин в возрасте старше 60 лет. Терапия только эстрогеном На основании данных рандомизированных контролируемых исследований не было обнаружено повышения риска развития ИБС у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших монотерапию эстрогеном. *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 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, что измеряется определением йода, связанного с белками плазмы, концентрации тироксина (Т4) - хроматографический или радиоиммунный анализ или трийодтиронина (Т3) - радиоиммунный анализ. Тест захвата меченного трийодтиронина показывает повышенный уровень тироксинсвязывающего глобулина. Концентрации

Старая редакция	Новая редакция
	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. Препарат Фемостон® конти 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**

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1077746154859 * МОСКВА *
«Эбботт Лэбораториз» Limited Liability Company Abbott Laboratories Для документов