

*Версия от 20.12.2017 в редакции Изменений №1-3*

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**Дивина (Divina®)**

**Регистрационный номер: П N013993/01**

**Торговое название: ДИВИНА**

**Группировочное наименование:** Медроксипрогестерон+Эстрадиола валерат и Эстрадиола валерат [набор].

**Лекарственная форма:** набор таблеток.

**Состав:**

1 белая таблетка содержит:

*действующее вещество:* эстрадиола валерат - 2,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, желатин, тальк, магния стеарат.

1 голубая таблетка содержит:

*действующие вещества:*

эстрадиола валерат - 2,0 мг,

медроксипрогестерона ацетат - 10,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, индигокармин (Е 132), желатин, повидон (коллидон К25), тальк, магния стеарат.

**Описание**

*Белые таблетки.* Круглые выпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, на одной стороне нанесен код «D».

*Голубые таблетки.* Круглые плоские со скошенной кромкой таблетки голубого цвета.

### **Фармакологические свойства.**

**Фармакотерапевтическая группа:** противоклимактерическое средство (эстроген+прогестаген).

**Код АТХ: G03FB.**

### **Фармакодинамика.**

Эстрадиол валерат является эфиром естественного эстрогена – эстрадиола. Фармакологические эффекты эстрадиола осуществляются через специфические рецепторы эстрогенов в тканях-мишенях. Связываясь со специфическими рецепторами, эстрогены, среди прочих эффектов, стимулируют рост эндометрия и способствуют развитию вторичных половых признаков.

Медроксипрогестерона ацетат является производным естественного прогестерона – 17-альфа-гидрокси-6-метилпрогестерона. Медроксипрогестерона ацетат связывается с прогестин-специфическими рецепторами и воздействует на эндометрий, переводя его из пролиферативной в секреторную фазу.

Эстрадиол стимулирует рост эндометрия, одновременно увеличивая риск возникновения гиперплазии эндометрия и рака. Медроксипрогестерона ацетат добавляется к лечению для противодействия этому эффекту.

### **Фармакокинетика.**

После приема внутрь эстрадиола валерат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается гидролизу до эстрадиола с помощью эстераз в печени и стенке тонкого кишечника. Максимум концентрации эстрадиола в плазме достигается через 4–6 часов. Циркулирующий эстрадиол связывается с белками плазмы, в основном с глобулином, связывающим половые гормоны, и альбумином сыворотки крови.

Метаболиты выводятся с мочой в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Незначительная часть дозы экскретируется с фекалиями.

После приема внутрь одной таблетки препарата Дивина максимальная концентрация медроксипрогестерона ацетата в плазме крови достигается в течение 1–2 часов.

Медроксипрогестерона ацетат связывается с белками плазмы крови более, чем на 90% (в основном с альбумином). При пероральном применении период полувыведения медроксипрогестерона ацетата составляет 24-48 ч. Медроксипрогестерона ацетат подвергается интенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и конъюгации. Медроксипрогестерона ацетат выводится с мочой и желчью.

### **Показания.**

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) симптомов дефицита эстрогена и прогестерона.

### **Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тромбэмболические нарушения в настоящее время или в анамнезе;
- наличие в настоящее время или в анамнезе желтухи или тяжелых форм заболеваний печени, в том числе наличие опухолей печени в настоящее время или в анамнезе;
- диагностированный или подозреваемый рак молочной железы в анамнезе;
- врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора);
- гормонозависимые опухоли эндометрия и молочной железы или других органов;
- острый гепатит;
- эндометриоз;
- маточные кровотечения неясной этиологии;
- серповидно-клеточная анемия;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- опухоли гипофиза;
- беременность (известная или предполагаемая);
- период лактации.

**С осторожностью:** рассеянный склероз, волчаночный синдром, эпилепсия, эпилептический синдром, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, доброкачественные новообразования молочной железы, артериальная гипертензия (резистентная к тера-

пии), хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, порфирия, отосклероз с осложнениями во время предшествующей беременности, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, желчно-каменная болезнь, выраженное ожирение (в том числе в анамнезе), мигрень, герпетическая инфекция в анамнезе.

### **Способ применения и дозы.**

По 1 таблетке в сутки (предпочтительнее - вечером) в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, после чего вновь начинают прием. В течение первых 11 дней принимают белые таблетки, содержащие только эстроген, затем в течение 10 дней - голубые таблетки, содержащие комбинацию эстрогена с прогестероном. Прием препарата можно начинать в любое время, если нормальный менструальный цикл прекратился или если он нерегулярен, а также на 5 день после начала менструации. Менструальноподобное кровотечение начинается в течение недели, свободной от приема Дивины. В климактерическом периоде могут отмечаться различия в продолжительности менструального цикла. Кровотечение может начаться во время приема голубых таблеток (в этом случае прием должен быть сразу же прекращен, а после остановки кровотечения может быть возобновлен прием белых таблеток).

В случае пропуска приема таблетки ее следует принять не позднее 12 часов и далее принимать препарат по обычной схеме.

### **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 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  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) (от  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ )

Нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) (от  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ )

Редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) (от  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ )

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

<b>Класс систем органов</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>	<b>Нежелательные реакции неизвестной частоты</b>
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Доброкачественные новообразования молочных желез и эндометрия		Фибромиома
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 <sup>1</sup>		
Нарушения психики	Депрессия, нервозность, летаргия	Тревожность, бессонница, апатия, эмоциональная лабильность, нарушения концентрации внимания, изменения настроения или полового влечения, ажитация <sup>1</sup> , эйфория <sup>1</sup>		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Мигрень, парестезия, тремор <sup>1</sup>		
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения, синдром «сухого» глаза <sup>1</sup>	Непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны сердца		ощущение сердцебиения		

Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Повышение артериального давления <sup>1</sup> , флебит поверхностных вен <sup>1</sup> , пурпура <sup>1</sup>	Венозная тромбозно-эмболия (например, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или области таза, тромбоз эмболия легочной артерии) <sup>2</sup>	Ишемические состояния головного мозга
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка <sup>1</sup> , ринит <sup>1</sup>		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, спастическая боль в эпигастриальной области, метеоризм	Запор, диспепсия <sup>1</sup> , диарея <sup>1</sup> , ректальные нарушения <sup>1</sup>		Боль в животе, вздутие живота
Нарушения со стороны печени и			Нарушения функции печени и	Холестатическая желтуха

желчевыво- дящих пу- тей			желчеотде- ления	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне, ало- пеция, су- хость кожи, заболевания ногтей <sup>1</sup> , узелковые уплотнения кожи <sup>1</sup> , гир- сутизм <sup>1</sup> , уз- ловатая эритема, крапивница	Сыпь	Экзема
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соедини- тельной ткани		Нарушения со стороны суставов, мышечные судороги		
Нарушения со стороны почек и мо- чевыводя- щих путей		Повышен- ная частота/ интенсив- ность поэ- зов к моче- испуска- нию, не- держание мочи <sup>1</sup> , ци- стит <sup>1</sup> , обес-		



		цвечивание мочи <sup>1</sup> , гематурия <sup>1</sup>		
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 <sup>1</sup>	Болезненное менструальноподобное кровотечение, синдром, подобный предменструальному	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенное потоотделение	Усталость, отклонения от нормы результатов лабораторных анализов <sup>1</sup> , астения <sup>1</sup> , повышенная температура		

		ра <sup>1</sup> , гриппоподобный синдром <sup>1</sup> , общее недомогание <sup>1</sup>		
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------	--	--

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 указания».

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»).

#### **Передозировка.**

Симптомы передозировки: тошнота, головная боль и маточные кровотечения. Специфического антидота нет. Лечение – симптоматическое.

#### **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, тет-

рациклином, 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 окисление (кетоконазол, циклоспорин).

### **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. радиологические, такие как маммография) в соответствии 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 родственников).
- 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 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 эс-

роген-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 продолжают появляться 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 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 повышенном 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 тромбоземболия***

ЗГТ ассоциируется с увеличением риска развития венозных тромбоземболий (ВТЭ) в 1,3 – 3 раза, в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоземболии 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<sup>2</sup>), 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 нару-

шение 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 гиперлипидемией необходимо тщательное наблюдение врача, поскольку при приеме 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 смолрой, 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 приема 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.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами.**

Не влияет.

#### **Форма выпуска**

Набор таблеток, 10 мг + 2 мг и 2 мг.

*Первичная упаковка:* по 11 белых и 10 голубых таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой (всего 21 таблетка).

*Вторичная упаковка:* По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

### **Производитель**

Орион Корпорейшн Орион Фарма, Тенгстрёминкату 8, Турку, FI-20360, Финляндия.

*Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:*

ООО «Орион Фарма»

119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3

тел.: (495) 363-50-71/72/73,

факс: (495) 363-50-74