

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фемостон® 1/5 конти, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Эстрадиол/Дидрогестерон (Estradiol/Dydrogesterone)

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета содержит: эстрадиола гемигидрат, что эквивалентно 17-β-эстрадиол - 1 мг и дидрогестерон - 5 мг. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета с гравировкой «379» на одной стороне таблетки.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению.**

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.
- Профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

**4.2. Режим дозирования и способ применения.****Режим дозирования**

Эстроген и прогестаген назначаются ежедневно в непрерывном режиме.

Принимают по 1 таблетке ежедневно, в течение 28 дней цикла.

Фемостон® 1/5 конти следует принимать последовательно и без перерыва между упаковками. В начале или при продолжении лечения менопаузальных симптомов следует применять минимальную эффективную дозу на протяжении наиболее короткого периода.

Непрерывный комбинированный режим лечения начинают с Фемостон® 1/5 конти в зависимости от времени наступления менопаузы и тяжести симптомов. Женщинам при естественной менопаузе лечение препаратом Фемостон® 1/5 конти следует назначать не ранее, чем через 12 месяцев после естественной менструации. В случае хирургически индуцированной менопаузы лечение можно начинать сразу же.

В зависимости от эффективности лечения в дальнейшем доза может быть изменена.

При переходе с другого эстроген-прогестагенного препарата для непрерывного последовательного или циклического режима, пациентки должны закончить прием текущего 28-дневного цикла и затем начать прием Фемостон® 1/5 конти, не делая перерыва между циклами.

При переходе с комбинированного эстроген-гестагенного препарата для непрерывного режима, пациентки могут начать прием Фемостон® 1/5 конти в любой день.

В случае пропуска очередного приема таблетки следует как можно быстрее принять пропущенную дозу. Если время пропуска очередной таблетки превысило 12 ч, лечение должно быть продолжено со следующей таблетки, без приема пропущенной таблетки.

Пропуск приема препарата может увеличить вероятность появления прорывного кровотечения и мажущих кровянистых выделений.

Фемостон® 1/5 конти может приниматься независимо от приема пищи.

#### Педиатрическая популяция

Не имеется обоснованных показаний для применения препарата Фемостон® 1/5 конти у детей и подростков.

#### Способ применения

Фемостон® 1/5 конти лекарственный препарат для непрерывной комбинированной заместительной гормональной терапии для приема внутрь.

### **4.3. Противопоказания.**

- Диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе.
- Диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия).
- Диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые злокачественные новообразования (например, менингиома).
- Вагинальные кровотечения неясной этиологии.
- Нелеченая гиперплазия эндометрия.
- Тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, эмболия сосудов легких).
- Диагностированные тромбофилические расстройства (например, недостаток протеина С, протеина S или антитромбина, см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
- Артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, стенокардия или инфаркт миокарда).
- Острые заболевания печени или заболевания печени в анамнезе, при которых показатели функции печени не нормализовались.
- Порфирия.
- Известная гиперчувствительность к действующим веществам или другим компонентам препарата.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.**

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) назначают в тех случаях, когда симптомы, связанные с постменопаузой, негативно влияют на качество жизни женщины. Необходимо проводить тщательную оценку рисков и преимуществ, как минимум, ежегодно, ЗГТ продолжают, пока ожидаемые преимущества значительно превышают возможные риски.

Имеющиеся сведения о рисках, связанных с ЗГТ в лечение преждевременной менопаузы ограничены. При этом, из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, отношение польза/риск у этих женщин может быть в пользу ЗГТ, по сравнению с женщинами старшего возраста.

#### Медицинское обследование / наблюдение

Перед началом или возобновлением ЗГТ следует изучить историю болезни пациентки и семейный анамнез. Медицинский осмотр (включая обследование молочных желез и органов малого таза) проводят с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. В процессе лечения рекомендуется проводить периодические осмотры пациентки, частоту и объем которых необходимо подбирать под каждую пациентку индивидуально. Необходимо рекомендовать женщинам сообщать о наблюдаемых ими изменениях в молочных железах врачу или медицинской сестре (см. раздел «Рак молочной железы»). В соответствии с принятой в настоящее время скрининговой практикой следует проводить

обследования, включая маммографию, скорректированные в соответствии с индивидуальными клиническими показаниями.

#### Состояния, требующие медицинского наблюдения

При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и/или их ухудшении во время беременности или предыдущей гормональной терапии, пациенткам следует находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Необходимо иметь в виду, что эти заболевания могут рецидивировать или их течение ухудшаться во время лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти, в частности:

- лейомиома матки (фиброаденома матки) или эндометриоз;
- факторы риска развития тромбозмболии (см. ниже «Венозная тромбозмболия»);
- наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, наличие родственников 1-ой степени родства, страдающих раком молочной железы);
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с поражением сосудов или без их поражения;
- холелитиаз;
- мигрень или сильные головные боли;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже «Гиперплазия эндометрия»);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- менингиома.

#### Причины для немедленного прекращения терапии

Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях:

- появление желтухи или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- новый приступ мигреноподобной головной боли;
- беременность.

#### Гиперплазия и рак эндометрия

- У женщин с интактной маткой риск развития гиперплазии и рака эндометрия увеличивается при применении одних эстрогенов в течение продолжительного времени. Риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами выше от 2 до 12 раз по сравнению с женщинами, не получающими гормональное лечение, и зависит от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. раздел «Нежелательные реакции»). После прекращения монотерапии эстрогеном для ЗГТ риск может оставаться повышенным, по меньшей мере, 10 лет.
- Назначение дополнительно прогестагена циклами в течение, как минимум 12 дней, для 28-дневного цикла или непрерывная терапия эстрогеном в комбинации с прогестагеном у женщин, не подвергавшимся гистерэктомии, может предотвратить дополнительный риск, связанный с монотерапией эстрогеном для ЗГТ.
- В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища. Если прорывные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения из влагалища появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует выяснить их причину, для чего, возможно, понадобится проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования эндометрия.

#### Рак молочной железы

В целом данные показывают повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную заместительную терапию эстрогеном и

прогестагеном, или только эстрогенами. Риск зависит от продолжительности приема ЗГТ.

#### Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном

- Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Инициатива во имя Здоровья Женщин (WHI), и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований показали повышенный риск развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном, что становится очевидным приблизительно через 3 (1–4) года после начала лечения (см. раздел «Нежелательные реакции»).

#### Монотерапия эстрогенами

- В исследовании WHI не отмечалось повышения риска развития рака молочной железы у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших ЗГТ только эстрогеном. Результаты наблюдательных исследований, в своем большинстве, показали небольшое повышение риска рака молочной железы, который намного ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Результаты обширного метаанализа показали, что после прекращения лечения избыточный риск со временем уменьшается, а время, необходимое для восстановления до исходного значения, зависит от продолжительности предшествующего применения ЗГТ. При применении ЗГТ более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет или дольше. При ЗГТ, особенно при сочетанном лечении эстроген-прогестагеном, повышается плотность маммографического изображения, что может иметь негативное влияние на рентгенологическую диагностику рака молочной железы.

#### Рак яичников

Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы.

Эпидемиологические данные, полученные в результате обширного метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, применяющих монотерапию эстрогеном или эстрогеном в комбинации с прогестагеном в качестве ЗГТ, который проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения применения. Некоторые другие исследования, включая WHI, свидетельствуют, что использование комбинированных препаратов ЗГТ может быть связано с таким же, или несколько меньшим риском. (см. раздел «Нежелательные реакции»).

#### Венозная тромбоэмболия

- ЗГТ ассоциируется с повышением в 1,3–3 раза риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность такого осложнения выше в первый год лечения, чем в последующие (см. раздел «Нежелательные реакции»).
- Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток (см. раздел «Противопоказания»).
- Общеизвестными факторами риска развития ВТЭ являются: использование эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические операции, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), беременность и послеродовой период, системная красная волчанка, рак. В настоящее время не существует единого мнения о роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.
- Как и у всех пациентов в послеоперационном периоде, следует обращать особое внимание на проведение мероприятий для профилактики ВТЭ после хирургического вмешательства. В случае, если после плановой операции ожидается продолжительный период иммобилизации, рекомендуется отменить ЗГТ за 4–6 недель до проведения оперативного вмешательства. Возобновление лечения возможно только после полного восстановления двигательной активности.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

- Женщинам, у которых в анамнезе нет ВТЭ, но при наличии венозной тромбоэмболии у родственников первой степени родства в молодом возрасте, может быть предложено скрининговое обследование (при скрининговом обследовании выявляются не все нарушения системы свертывания крови). Если выявлено нарушение тромбообразования, которое объясняет случаи тромбоза у членов семьи или в случае «тяжелого» нарушения (например, недостаточность антитромбина, протеина S, протеина C или комбинированный дефект) ЗГТ противопоказана.
- У женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, следует всесторонне оценить возможные риски гормональной терапии.
- В случае, если ВТЭ развилась после начала терапии, препарат следует отменить. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

#### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных клинических исследованиях не получено доказательств в пользу того, что ЗГТ (только эстрогенами или в комбинации с прогестагенами) защищает от развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее.

#### *Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном*

Относительный риск ИБС в период лечения комбинированными препаратами для ЗГТ незначительно увеличивается. Так как исходный абсолютный риск развития ИБС существенным образом зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС у женщин, получающих ЗГТ комбинированными препаратами, очень низка в группе здоровых женщин в возрасте близком к началу менопаузы, и повышается с возрастом.

#### *Монотерапия эстрогенами*

На основании данных рандомизированных контролируемых исследований не было обнаружено повышения риска развития ИБС у женщин с предшествующей гистерэктомией, получавших заместительную терапию только эстрогеном.

#### Ишемический инсульт

Риск ишемического инсульта при комбинированной терапии эстрогеном и прогестагеном или монотерапией эстрогенами повышается до 1,5 раз. Относительный риск не изменяется с возрастом или временем наступления менопаузы. Однако, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Нежелательные реакции»).

#### Другие состояния

- Эстрогены могут вызывать задержку жидкости и, следовательно, пациенты с нарушениями функции сердца и почек должны находиться под тщательным наблюдением.
- Женщины с гипертриглицеридемией в анамнезе должны в дальнейшем тщательно наблюдаться на фоне проведения ЗГТ (эстрогенами или эстроген-прогестагенами), поскольку в очень редких случаях сообщалось о значительном повышении концентрации триглицеридов в плазме крови у таких женщин, что приводило к развитию панкреатита.
- Экзогенные эстрогены могут вызывать или усугублять симптомы наследственного и приобретенного ангионевротического отека.
- Эстрогены повышают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению общей концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы, определяемого по содержанию белково-связанного йода, концентрации тироксина (Т4) (определяемого методом колоночной хроматографии или при радиоиммунологическом исследовании) или трийодтиронина (Т3) (определяемого при радиоиммунологическом исследовании). Уровень поглощения трийодтиронина (Т3) снижается, что указывает на повышение концентрации

4578 - 2018

тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Концентрации свободного тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) остаются неизменными. Могут повышаться концентрации других связывающих белков сыворотки крови, в т. ч. кортикоидсвязывающего глобулина (КСГ), глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Может повышаться концентрация и других белков плазмы (субстрат ангиотензиногена/ренина, альфа 1-антитрипсин, церулоплазмин).

- ЗГТ не улучшает когнитивную функцию. Имеются некоторые данные о повышении риска развития деменции у женщин, которые начали прием непрерывной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами, в возрасте старше 65 лет.
- Больные с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать лекарственное средство Фемостон® 1/5 конти.
- Препарат Фемостон® 1/5 конти не обладает контрацептивным действием.

#### Повышение уровня АЛТ

Во время клинических испытаний у пациентов, лечившихся от инфекций вируса гепатита С (ВГЧ С) комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром и без него, повышение значений АЛТ более чем в 5 раз превышало верхний предел нормы значительно чаще у женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты, такие как комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Кроме того, также у пациентов, получавших глекапревир/пибренасвир, повышение уровня АЛТ наблюдалось у женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты, такие как КГК.

У женщин, использующих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен тем, которые не получали никаких эстрогенов; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих другие эстрогены, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме лекарственного препарата Фемостон® 1/5 конти и комбинации препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также глекапревир/пибренасвир (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

#### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы) применять данный препарат не рекомендуется.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия.**

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

#### Эффективность эстрогенов и прогестагенов может нарушаться

- Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может возрастать при сопутствующем использовании веществ, известных в качестве индукторов изоферментов лекарственного метаболизма, в частности изоферментов цитохрома Р450, таких как противоэпилептические средства (например, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и противомикробные средства (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).
- Несмотря на то, что ритонавир и нелфинавир известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A5, A7, при сопутствующем использовании со стероидными гормонами они проявляют стимулирующие свойства на метаболизм эстрогенов и прогестагенов.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

- Растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*), также могут стимулировать метаболизм эстрогенов и прогестагенов.
- Клинически, повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности действия и изменениям характера маточного кровотечения.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Во время клинических испытаний комбинированного режима лечения гепатита С омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром и без него, повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз превышало верхний предел нормы значительно чаще у женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты, такие как КГК. У женщин, использующих лекарственные препараты, содержащие эстрогены, отличные от этинилэстрадиола, такие как эстрадиол, уровень повышения АЛТ был аналогичен тем, которые не получали никаких эстрогенов; однако из-за ограниченного числа женщин, принимающих другие эстрогены, следует соблюдать осторожность при приеме лекарственного препарата Фемостон® 1/5 конти совместно с приемом препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него, а также при применении глекапревира/пибрентасвира (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

#### Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств

- Эстрогены сами по себе способны ингибировать изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарств, посредством конкурентного подавления.
- Это особенно важно в отношении препаратов с узкими терапевтическим индексом, такими как: такролимус и циклоспорин А (CYP450 3A4, 3A3), фентанил (CYP450 3A4), теофиллин (CYP450 1A2).

Клинически это может приводить к повышению уровня этих веществ в плазме крови до токсического. Таким образом, может потребоваться тщательное наблюдение за пациентками на протяжении длительного периода времени и при необходимости, - снижение дозы такролимуса, фентанила, теофиллина и циклоспорина А.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация.**

##### Беременность

Прием лекарственного препарата Фемостон® 1/5 конти не показан при беременности. При возникновении беременности на фоне лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти, терапия должна быть немедленно прекращена.

Результаты большинства проведенных к настоящему моменту эпидемиологических исследований, относящихся к случайному воздействию на плод сочетанных композиций эстрогенов и прогестагенов, указывают на отсутствие тератогенного или фетотоксического действия.

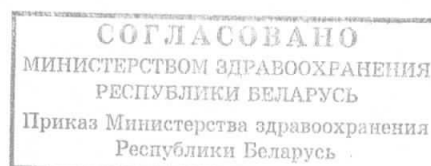
Нет адекватных данных применения эстрадиола/дидрогестерона беременными женщинами.

##### Период грудного вскармливания

Прием лекарственного препарата Фемостон® 1/5 конти не показан в период грудного вскармливания.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Фемостон® 1/5 конти не оказывает или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами.



4578 - 2018

**4.8. Нежелательные реакции.**

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, получавших эстрадиол / дигестерон, в ходе клинических испытаний являются головная боль, боль в животе, боли в молочных железах / чувствительность молочных желез и боль в спине.

Следующие побочные реакции, с указанной ниже частотой, наблюдались в ходе клинических испытаний (n = 5108):

| Класс системы органов                                                                      | Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ ) | Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ ) | Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ ) | Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ ) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Инфекционные и паразитарные заболевания                                                    |                                       | кандидоз влагалища                    |                                           |                                           |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) |                                       |                                       | увеличение размеров лейомиомы             |                                           |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                      |                                       |                                       | реакции гиперчувствительности             |                                           |
| Нарушения психики                                                                          |                                       | депрессии, нервозность                | изменение либидо                          |                                           |
| Нарушения со стороны нервной системы                                                       | головная боль                         | мигрень, головокружение               |                                           |                                           |
| Нарушения со стороны сердца                                                                |                                       |                                       |                                           | инфаркт миокарда                          |
| Нарушения со стороны сосудов                                                               |                                       |                                       | венозная тромбоэмболия*,                  |                                           |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                            | боль в животе                         | тошнота, рвота, метеоризм             |                                           |                                           |

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

4578 - 2018

| Класс системы органов                                         | Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ )              | Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                          | Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )                                                                                              | Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )   |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей            |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                | нарушение функции печени, иногда в сочетании с желтухой, астенией или недомоганием и болью в животе, нарушения функции желчного пузыря |                                             |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  |                                                    | аллергические кожные реакции, в т.ч. крапивница, сыпь и зуд                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                        | ангионевротический отек, сосудистая пурпура |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | боль в спине                                       |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                        |                                             |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы        | боль / болезненная чувствительность молочных желез | нарушения менструального цикла (включая постменопаузальные мажущие кровянистые выделения, метроррагию, меноррагию, олиго/аменорею, нерегулярные менструации, дисменорею), боль в области таза, изменение цервикальной секреции | увеличение размера молочных желез, предменструальный синдром                                                                           |                                             |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               |                                                    | астенические состояния (слабость, утомляемость, недомогание), периферические отеки                                                                                                                                             |                                                                                                                                        |                                             |

| Класс системы органов                                              | Очень частые ( $\geq 1$ , но $< 10$ ) | Частые ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ ) | Нечастые ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ ) | Редкие ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ ) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований |                                       | увеличение массы тела                 | снижение массы тела                       |                                           |

\*Для получения дополнительной информации, см. ниже.

#### Рак молочной железы

• У женщин, получавших комбинированную терапию эстрогеном и прогестагеном на протяжении 5 и более лет, отмечалось двукратное увеличение риска развития рака молочной железы.

• Любое увеличение риска у женщин, получавших ЗГТ только эстрогеном, было меньшим по сравнению с женщинами, получавшими комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном.

• Уровень риска зависит от продолжительности терапии (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Представлена оценка абсолютного риска, основанная на результатах крупнейшего рандомизированного плацебо контролируемого исследования WHI и наибольшего метаанализа проспективных эпидемиологических исследований.

Наибольший метаанализ проспективных эпидемиологических исследований – оцененный дополнительный риск возникновения рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с ИМТ 27 ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )

| Возраст в начале применения ЗГТ (лет) | Количество случаев на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ, за 5-летний период (50–54 года)* | Относительный риск | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ, через 5 лет |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ЗГТ только с эстрогенами              |                                                                                                |                    |                                                                               |
| 50                                    | 13,3                                                                                           | 1,2                | 2,7                                                                           |
| Комбинация эстрогенов и прогестагенов |                                                                                                |                    |                                                                               |
| 50                                    | 13,3                                                                                           | 1,6                | 8,0                                                                           |

\*С учетом исходного количества случаев в Англии в 2015 году у женщин с ИМТ 27 ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в странах ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Оцененный дополнительный риск возникновения рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с ИМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>)

| Возраст в начале применения ЗГТ (лет)                                                                                                                                                                                                                                              | Количество случаев на 1000 женщин, никогда не получавших ЗГТ, за 10-летний период (50–59 лет)* | Относительный риск | Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ, через 10 лет |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ЗГТ только с эстрогенами                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                |                    |                                                                                |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26,6                                                                                           | 1,3                | 7,1                                                                            |
| Комбинация эстрогенов и прогестагенов                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                |                    |                                                                                |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26,6                                                                                           | 1,8                | 20,8                                                                           |
| *С учетом исходного количества случаев в Англии в 2015 году у женщин с ИМТ 27 (кг/м <sup>2</sup> ).<br>Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в странах ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится. |                                                                                                |                    |                                                                                |

Исследование WHI, США – Дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения:

| Возраст, годы                                                                                           | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет | Отношение рисков и 95% ДИ | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получавших ЗГТ более 5 лет (95% ДИ) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Только конъюгированные лошадиные эстрогены                                                              |                                                                      |                           |                                                                           |
| 50–79                                                                                                   | 21                                                                   | 0.8 (0.7–1.0)             | -4(-6–0) <sup>b</sup>                                                     |
| Конъюгированные лошадиные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат (эстроген и прогестаген) <sup>#</sup> |                                                                      |                           |                                                                           |
| 50–79                                                                                                   | 17                                                                   | 1.2 (1.0–1.5)             | +4(0–9)                                                                   |

<sup>b</sup> Исследование WHI с участием женщин без матки, в котором не было показано увеличения риска рака молочной железы.

<sup>#</sup> Когда в анализ включали только женщин, которые не получали ЗГТ до начала исследования, на протяжении первых 5 лет повышенного риска не наблюдалось: через 5 лет риск был выше, чем у женщин, не получавших ЗГТ.

#### Риск развития рака эндометрия

Женщины в постменопаузе с интактной маткой.

Риск развития рака эндометрия составляет приблизительно 5 случаев на 1000 женщин с маткой, не получающих ЗГТ.

У женщин с интактной маткой, не рекомендуется назначать ЗГТ только эстрогенами в связи с повышением риска развития рака эндометрия (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

В зависимости от продолжительности монотерапии эстрогенами и дозы эстрогена, увеличение риска в эпидемиологических исследованиях варьировало от 5 до 55 дополнительных случаев на каждую 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Назначение дополнительно прогестагена, как минимум 12 дней, в течение цикла может предотвратить повышение данного риска.

4578 - 2018

В исследовании Million Women Study (MWS), применение комбинированной (непрерывной или циклической) ЗГТ на протяжении 5 лет не приводило к повышению риска развития рака эндометрия (отношение риска 1,0 (0,8–1,2)).

#### Рак яичников

Применение ЗГТ только эстрогеном или комбинированная ЗГТ эстрогеном и прогестагеном сопровождалась незначительным повышением риска диагностированного рака яичников. Данные метаанализа 52 эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития рака яичников у женщин, использующих в настоящее время ЗГТ по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали ЗГТ (отношение риска 1.43, 95% ДИ 1.31–1.56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, принимавших ЗГТ в течение 5 лет, это привело к приблизительно одному дополнительному случаю на 2000 пациенток. У женщин в возрасте от 50 до 54, которые не принимали ЗГТ, приблизительно у двух женщин из 2000 диагностируется рак яичников в течение 5 лет.

#### Риск венозной тромбоэмболии

ЗГТ связана с увеличением в 1,3–3 раза относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен нижней конечности или тромбоэмболии легочной артерии. Развитие такого явления более вероятно в течение первого года получения ЗГТ (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Представлены результаты исследований WHI:

Исследования WHI – Дополнительный риск ВТЭ после 5 лет терапии:

| Возраст, годы                                                 | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет | Отношение рисков и 95% ДИ | Дополнительных случаев на 1000 женщин, получающих ЗГТ |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| Только эстрогены, принимаемые перорально <sup>c</sup>         |                                                                      |                           |                                                       |
| 50–59                                                         | 7                                                                    | 1.2 (0.6–2.4)             | 1(–3–10)                                              |
| Комбинация эстрогенов и прогестагенов, принимаемых перорально |                                                                      |                           |                                                       |
| 50–59                                                         | 4                                                                    | 2.3 (1.2–4.3)             | 5(1–13)                                               |

<sup>c</sup> Исследование с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе.

#### Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца немного выше у женщин, получающих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном в возрасте 60 лет (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при медицинском применении»).

#### Риск ишемического инсульта

Комбинированная терапия эстрогеном и прогестагеном или терапия только эстрогенами 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 применения. Однако, в связи с тем, что исходный риск инсульта сильно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, с возрастом будет повышаться (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при медицинском применении»).

Совокупные данные исследования WHI – Дополнительный риск ишемического инсульта<sup>d</sup> за 5 лет заместительной гормональной терапии:

| Возраст, годы | Заболеваемость на 1000 женщин в группе плацебо за период более 5 лет | Отношение рисков и 95% ДИ | Дополнительные случаи на 1000 женщин, получающих ЗГТ более 5 лет |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 50–59         | 8                                                                    | 1.3 (1.1–1.6)             | 3(1–5)                                                           |

<sup>d</sup> Разницы между ишемическим и геморрагическим инсультом не было.

4578 - 2018

Прочие побочные реакции, ассоциируемые с лечением эстрогенами/прогестагенами (включая эстрадиол / дидрогестерон):

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: эстрогензависимые опухоли как доброкачественные так злокачественные, например, рак эндометрия, рак яичников. Увеличение размеров менингиомы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Нарушения со стороны обмена и питания: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: возможная деменция, хорей, рецидив эпилепсии.

Нарушения со стороны органа зрения: увеличение кривизны роговицы, непереносимость контактных линз.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (у женщин с предшествующей гипертриглицеридемией).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема, узловатая эритема, хлоазма или мелазма, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: судороги нижних конечностей.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: кистозно-фиброзная мастопатия, эрозия шейки матки.

Врожденные, семейные и генетические нарушения: ухудшение состояния при порфирии.

Влияния на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение общего уровня гормонов щитовидной железы.

#### **Сообщения о нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, город Минск, пер. Товарищеский 2а,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

Республика Армения

Адрес: 0001, Ереван, пр. Комитаса 49/4

«Научный Центр Экспертизы Лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ,

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50;

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

e-mail: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

[www.pharm.am](http://www.pharm.am)

#### **4.9. Передозировка.**

##### Симптомы

Эстрадиол и дидрогестерон – вещества с низкой токсичностью. В случае передозировки могут возникнуть такие симптомы как тошнота, рвота, болезненная чувствительность молочных желез, головокружение, боль в животе, вялость / утомляемость, кровотечение отмены.

#### Лечение

Маловероятно, что при передозировке потребуется какое-либо специфическое симптоматическое лечение.

Вышеупомянутая информация также применима при передозировке у детей.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства.**

Фармакотерапевтическая группа:

Прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации. АТХ-код: G03FA14.

#### Эстрадиол

Активный ингредиент, 17-β-эстрадиол, химически и биологически идентичен эндогенному человеческому эстрадиолу. Он компенсирует сниженный уровень эстрогенов у женщин в период менопаузы, облегчая, таким образом, симптомы менопаузы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы, возникающую в период менопаузы или после овариэктомии.

#### Дидрогестерон

Активность дидрогестерона для приема внутрь сравнима с активностью парентерально вводимого прогестерона.

Так как эстрогены способствуют росту эндометрия, прием эстрогенов в виде монотерапии повышает риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление прогестагенов значительно снижает индуцированный эстрогеном риск гиперплазии эндометрия у женщин, не подвергавшихся гистерэктомии.

#### Данные клинических исследований

*Уменьшение выраженности симптомов дефицита эстрогенов и улучшение профиля менструальноподобных кровотечений.*

*Облегчение климактерических симптомов наступает в первые недели лечения.*

Аменорея (отсутствие менструаций или мажущих кровянистых выделений) наблюдалась у 88% женщин на протяжении 10–12 месяцев лечения. Нерегулярные кровотечения и/или мажущие кровянистые выделения наблюдались у 15% женщин в первые 3 месяца лечения и у 12% на протяжении 10–12 месяцев лечения.

Облегчение климактерических симптомов наступает в первые недели лечения.

#### *Профилактика остеопороза*

Дефицит эстрогена в менопаузе связан с увеличением ремоделирования кости и снижением костной массы. Влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани дозозависимое. Защитное действие продолжается так долго, сколько длится лечение. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) потеря костной ткани происходит с той же скоростью, как и у женщин, не принимавших эстрогены.

Исследование WHI и мета-анализы исследований показывают, что текущее применение ЗГТ, одними эстрогенами или в сочетании с прогестагеном, преимущественно здоровыми женщинами, снижает риск переломов бедра, позвоночника и других переломов, обусловленных остеопорозом. ЗГТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани и/или установленным остеопорозом, однако данные, подтверждающие это предположение, ограничены.

После 1 года лечения лекарственным средством Фемостон® 1/5 конти минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника увеличилась на  $4 \pm 3,4\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Во время лечения МПКТ в поясничном отделе позвоночника возросла или осталась неизменной у 90% женщин.

4578 - 2018

Фемостон® 1/5 конти влияет на МПКТ бедренной кости. После 1 года лечения МПКТ шейки бедренной кости увеличилась на  $1,5 \pm 4,5\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), на  $3,7 \pm 6,0\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) в области вертела и на  $2,1 \pm 7,2\%$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) в области треугольника Варда. МПКТ в трех зонах бедренной кости возросла или осталась неизменной после терапии препаратом Фемостон® 1/5 конти и составила 71%, 66% и 81%, соответственно.

## 5.2. Фармакокинетические свойства.

### Эстрадиол

#### • Абсорбция

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц: микронизированный эстрадиол легко всасывается из ЖКТ.

Ниже приводится таблица со средними значениями фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для каждой дозы микронизированного эстрадиола. Данные представлены как среднее значение (SD).

эстрадиол 1 мг:

| Параметры               | E2          | E1          | Параметры               | E1S           |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|---------------|
| $C_{\max}$ (пг/мл)      | 71 (36)     | 310 (99)    | $C_{\max}$ (нг/мл)      | 9,3 (3,9)     |
| $C_{\min}$ (пг/мл)      | 18,6 (9,4)  | 114 (50)    | $C_{\min}$ (нг/мл)      | 2,099 (1,340) |
| $C_{\text{av}}$ (пг/мл) | 30,1 (11,0) | 194 (72)    | $C_{\text{av}}$ (пг/мл) | 4,695 (2,350) |
| $AUC_{0-24}$ (пг*ч/мл)  | 725 (270)   | 4767 (1857) | $AUC_{0-24}$ (нг*ч/мл)  | 112,7 (55,1)  |

#### • Распределение

Эстрогены могут быть обнаружены как в связанном, так и несвязанном состоянии. Около 98–99% от дозы эстрадиола связывается с белками плазмы, из которых около 30–52% с альбумином и около 46–69% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

#### • Метаболизм

После приема препарата внутрь эстрадиол быстро метаболизируется. Основные неконъюгированный и конъюгированный метаболиты - эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут проявлять эстрогенную активность как сами, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат подвергается внутрипеченочному метаболизму.

#### • Выведение

Эстрон и эстрадиол выводятся с мочой, преимущественно в форме глюкуронидов.  $T_{1/2}$  составляет 10–16 ч. Эстрогены выделяются с молоком кормящих матерей. При ежедневном приеме Фемостон® равновесная концентрация эстрадиола достигается после 5 дней приема, чаще всего к 8–11 дням.

### Дидрогестерон

#### • Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения  $T_{\max}$  - от 0,5 до 1,5 ч.

В таблице приведены средние значения фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии для дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерона (ДГД). Данные представлены как среднее значение (SD).

дидрогестерон 5 мг

| Параметры                    | Д           | ДГД            |
|------------------------------|-------------|----------------|
| $C_{\max}$ (нг/мл)           | 0,90 (0,59) | 24,68 (10,89)  |
| $AUC_{0-t}$ (нг*ч/мл)        | 1,55 (1,08) | 98,37 (43,21)  |
| $AUC_{\text{inf}}$ (нг*ч/мл) | -           | 121,36 (63,63) |

После однократного приема пища задерживает пиковую концентрацию дидрогестерона в плазме примерно на 1 час, что приводит к снижению пиковой концентрации

4578 - 2018

дидрогестерона в плазме примерно на 20% без влияния на степень воздействия дидрогестерона и ДГД.

- **Распределение**

При оральном приеме дидрогестерона видимый объем распределения является значительным и составляет около 22000 л. Дидрогестерон и ДГД связываются с белками плазмы крови более чем на 90%.

- **Метаболизм**

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется в ДГД. Концентрация основного метаболита 20- $\alpha$ -дигидродидрогестерона достигает пика за то же время, что и дидрогестерон. Уровень основного активного метаболита 20 $\alpha$ -дигидродидрогестерона значительно выше по сравнению с исходным веществом, соотношения значений AUC и C<sub>max</sub> ДГД к дидрогестерону составляют около 25 и 20, соответственно. Период полувыведения составляет для дидрогестерона и ДГД составляет примерно 15 часов. Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17 $\alpha$ -гидроксилирования, что обуславливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

- **Выведение**

После приема внутрь меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Видимый общий клиренс дидрогестерона из плазмы высок и составляет примерно 20 л / мин. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 ч. ДГД выводится с мочой преимущественно в форме конъюгата глюкуроновой кислоты.

- **Доза и зависимость от времени**

Фармакокинетика линейна как при однократном, так и повторном применении от 2,5 до 20 мг. Сравнение кинетики однократной и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ДГД не изменяются в результате повторного приема дозы. Стабильная концентрация достигается после 3 дней лечения.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ.**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета содержит:

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 114,7 мг, гипромеллоза 2,8 мг, крахмал кукурузный 14,4 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 1,4 мг, магния стеарат 0,7 мг.

*Пленочная оболочка:* смешанное пленочное покрытие Orange I 4,0 мг (гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172)).

### **6.2. Несовместимость.**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения).**

3 года.

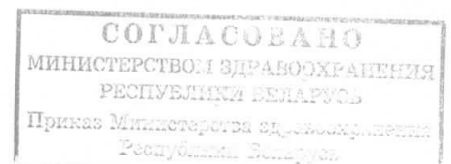
### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

### **6.5. Характер и содержание упаковки.**

По 28 таблеток в блистер из ПВХ/Ал фольги.

Блистер помещают с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в картонную пачку.



4578 - 2018

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ -1381 СП Веесп, Нидерланды.

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

*На территории Республики Беларусь, Республики Армения:*

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503.

тел.: +375 17 202 23 61, +380 44 498 6080 (круглосуточно; следуйте указаниям в конце голосового сообщения)

e-mail: pv.belarus@abbott.com.

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ):**

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА:**

