

Состав

действующие вещества: эстрадиол, дроспиренон;

1 таблетка содержит эстрадиол (в виде эстрадиола гемигидрата) 1,0 мг и дроспиренона 2,0 мг;

другие составляющие: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, повидон 25 000, стеарат магния, гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 6 000, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид крас.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые, двояковыпуклые, умеренно красного цвета таблетки, покрытые оболочкой, с тиснением «DL» в правильном шестиугольнике с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Гормоны половых желез. Эстроген-гестагенные комбинации.

Код АТХ G03F A17.

Фармакодинамика

Эстрадиол

Анжелик содержит синтетический 17 β -эстрадиол, который по своим химическим и биологическим свойствам идентичен эстрадиолу, вырабатываемому в организме человека. Он компенсирует уменьшение производства эстрогена у женщин в менопаузе и облегчает симптоматику постменопаузального периода. Эстрогены предупреждают потерю костной массы после менопаузы или овариэктомии.

Дроспиренон

Дроспиренон является синтетическим прогестогеном.

Поскольку эстрогены провоцируют рост эндометрия, монотерапия эстрогенами повышает риск гиперплазии и рака эндометрия. Применение дополнительно прогестогена снижает, но не исключает вызванный эстрогенами риск

гиперплазии эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Дроспиренон проявляет антагонистическую активность в отношении альдостерона. Поэтому может наблюдаться увеличение выведения натрия и воды и снижение экскреции калия.

В доклинических исследованиях дроспиренон не показал эстрогенной, глюкокортикоидной или антиглюкокортикоидной активности.

Данные, полученные в ходе клинических исследований.

- Уменьшение симптомов дефицита эстрогенов и улучшение профиля кровотечений.

В течение нескольких первых недель лечения было достигнуто уменьшение менопаузальных симптомов. Аменорея наблюдалась у 73% женщин в течение 10-12 месяцев лечения. Менструальноподобные кровотечения и/или кровомазание встречались у 59% женщин в первые три месяца терапии и у 27% женщин в течение 10-12 месяцев лечения.

- Предупреждение остеопороза.

Дефицит эстрогенов во время менопаузы ассоциируется с повышенной скоростью ремоделирования костного и снижением костной массы. Воздействие эстрогенов на минеральную плотность костной ткани является дозозависимым. Эффективная защита обеспечивается в течение периода лечения. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) потеря костной массы происходит с той же скоростью, что и у женщин, не проходивших лечение.

Результаты исследования WHI и данные метаанализа других исследований показывают, что применение ЗГТ преимущественно у здоровых женщин, отдельно или в комбинации с прогестогеном позволяет снизить риск переломов шейки бедра, позвоночника и других переломов, ассоциированных с остеопорозом. ЗГТ также может предупреждать развитие переломов у женщин с низкой плотностью костной ткани и/или остеопорозом, однако данные, подтверждающие указанный факт, ограничены.

Через 2 года терапии лекарственным средством Анжелик увеличение минеральной плотности костей бедра составляло $3,96 \pm 3,15\%$ (в среднем $\pm$ стандартное отклонение) у больных остеопорозом и $2,78 \pm 1,89\%$ (в среднем $\pm$ стандартное отклонение) у лиц, не страдающих остеопорозом. Количество женщин, у которых во время лечения отмечали сохранение или увеличение минеральной плотности костей бедра составило 94,4% среди больных остеопорозом и 96,4% среди пациенток, не имеющих остеопороза.

Установлено влияние лекарственного средства Анжелик на минеральную плотность костей поясничного отдела позвоночника. Увеличение плотности через 2 года терапии составило $5,61 \pm 3,34$ % (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) у женщин с остеопорозом и $4,92 \pm 3,02$ % (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) у женщин без остеопороза. Во время лечения отмечено сохранение или повышение минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника у 100% женщин с остеопорозом и 96,4% женщин без остеопороза.

- Антиминералокортикоидная активность.

Дроспиренон оказывает конкурирующее антагонистическое действие в отношении альдостерона, благодаря чему может наблюдаться снижение АД у женщин, больных артериальной гипертензией. Во время проведения двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде, получавших Анжелик ($n = 123$) в течение 8 недель, наблюдалось существенное снижение показателей артериального систолического/диастолического давления (офисные показатели, полученные при измерении исходными показателями: -12/-9 мм рт.ст., в том числе с учетом плацебоэффекта: -3/-4 мм рт.ст., 24-часовое амбулаторное измерение АД по сравнению с начальными показателями: -5/-3 мм рт.ст., в том числе с учетом плацебо-эффекта: -3/-2 мм рт.ст.).

Анжелик не используют для лечения артериальной гипертензии. Женщины, больные артериальной гипертензией, должны получать лечение в соответствии с протоколами терапии артериальной гипертензии.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция. После перорального применения дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Максимальная концентрация вещества в сыворотке крови достигается через 1 час после однократного перорального применения лекарственного средства Анжелик и составляет 21,9 нг/мл. При многократном применении максимальная равновесная концентрация 35,9 нг/мл наблюдается ориентировочно через 10 дней. Биодоступность составляет 76-85% и не зависит от того, принимается ли лекарственное средство вместе с пищей или натощак.

Распределение. После перорального применения концентрация дроспиренона в сыворотке крови снижается в течение двух фаз со средним конечным периодом полувыведения продолжительностью примерно 35-39 часов. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином, но не связывается с глобулином,

связывающим половые стероиды (ГССС), и с глобулином, связывающим кортикоиды (ГОК). В виде свободного стероида в сыворотке крови присутствует только 3–5 % от общей концентрации дроспиренона. Средний мнимый объем распределения дроспиренона составляет 3,7-4,2 л/кг.

Метаболизм. После перорального приема дроспиренон в значительной степени метаболизируется. Основными метаболитами в плазме являются кислотная форма дроспиренона, получаемая вследствие раскрытия лактонового кольца, а также 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат, образующийся путем восстановления с последующим сульфатированием. Эти два основных метаболита фармакологически неактивны. Дроспиренон также подлежит окислительному метаболизму, катализируемому цитохромом P450 3A4.

Вывод. Плазменный клиренс дроспиренона составляет 1,2-1,5 мл/мин/кг с индивидуальными отклонениями этого показателя на уровне около 25%. Лишь очень незначительные количества дроспиренона экскретируются в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона выводятся с фекалиями и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4. Период полувыведения метаболитов с мочой и фекалиями – около 40 часов.

Равновесная концентрация и линейность. Равновесная концентрация достигается через 10 дней ежедневного перорального приема лекарственного средства Анжелик. В результате соотношения между конечным периодом полувыведения и интервалом дозирования концентрация дроспиренона в сыворотке крови увеличивалась примерно в 2-3 раза. В равновесном состоянии средняя концентрация дроспиренона в сыворотке крови изменяется в диапазоне от 14 до 36 нг/мл после применения Анжелик. Фармакокинетические свойства дроспиренона при применении препарата в дозах 1–4 мг пропорциональны дозе.

Эстрадиол

Абсорбция. После перорального применения эстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Во время абсорбции и первого прохождения через печень эстрадиол значительно метаболизируется, что сокращает абсолютную биодоступность эстрогена после перорального применения 5% полученной дозы. Максимальная концентрация, приблизительно 22 пг/мл, достигалась приблизительно через 6–8 ч после однократного перорального применения Анжелик. Биодоступность эстрадиола прием пищи не влияет по сравнению с применением натошак.

Распределение. После перорального применения лекарства Анжелик в течение 24-часового интервала между получением доз лекарственного средства

наблюдаются только постепенные изменения концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Из-за большого объема циркулирующих сульфатов и глюкуронидов эстрогена с одной стороны и enteroпеченочной рециркуляции – с другой, конечный период полувыведения эстрадиола является составным параметром, который зависит от всех указанных процессов и длится примерно 13–20 часов после перорального применения.

Эстрадиол неспецифически связывается с сывороточным альбумином и специфически – с глобулином, связывающим половые стероиды (ГССС). В виде свободного стероида циркулирует только 1-2% эстрадиола, 40-45% связано с ГСПС. Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного применения составляет примерно 1 л/кг.

Метаболизм. Эстрадиол быстро метаболизируется, при этом кроме эстрона и эстрона сульфата образуется большое количество других метаболитов и конъюгатов. Как фармакологически активные метаболиты эстрадиола известны эстрон и эстриол. В больших концентрациях в плазме определялся только эстрон. Содержание эстрона в сыворотке крови примерно в 6 раз превышает концентрацию эстрадиола. Концентрации конъюгатов эстрона в сыворотке примерно в 26 раз выше, чем соответствующие концентрации свободного эстрона.

Вывод. Метаболический клиренс составляет около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся с мочой и желчью с периодом полувыведения, составляющим примерно 1 день.

Равновесная концентрация. После ежедневного перорального применения Анжелик равновесная концентрация эстрадиола достигается примерно через пять дней. Концентрация эстрадиола в сыворотке увеличивается примерно в 2 раза. При пероральном применении эстрадиол индуцирует образование ГЗСС, что влияет на распределение в части сывороточных белков, вследствие чего возникает увеличение ГЗСС-связанной фракции и уменьшение связанной с альбумином и несвязанной фракции, что указывает на нелинейный характер фармакокинетики. средства Анжелик. При 24-часовом интервале дозировки средняя равновесная концентрация эстрадиола в сыворотке крови изменяется в пределах 20-43 пг/мл после приема Анжелик. Фармакокинетические свойства эстрадиола прямо пропорционально зависят от дозы при применении препарата в дозах 1 и 2 мг.

Особые категории больных

Печеночная недостаточность

Оценку фармакокинетических свойств однократной пероральной дозы 3 мг дроспиренона в комбинации с 1 мг эстрадиола проводили у 10 пациенток с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлда – Пью) и 10 здоровых женщин соответствующего возраста. Средние сывороточные показатели концентрации/времени для дроспиренона оказались аналогичными в обеих группах женщин во время фазы абсорбции/распределения с одинаковыми значениями C_{max} и t_{max} , что позволяет предположить, что поражение печени не влияет на скорость абсорбции. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести по сравнению со здоровыми женщинами без поражения печени средний конечный период полувыведения был почти в 1,8 раза продолжительнее, а кажущийся общий клиренс (CL/f) при пероральном применении снижался на около 50%.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетические свойства дроспиренона (3 мг ежедневно в течение 14 суток) исследовалось на пациентках с нормальной функцией почек и с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. При достижении равновесного состояния во время терапии дроспиреноном в группе женщин с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) и в группе женщин без нарушения функции почек (клиренс креатинина

> 80 мл/мин) наблюдались аналогичные концентрации дроспиренона в сыворотке крови. В группе женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) сывороточные концентрации дроспиренона были в среднем на 37% выше, чем в группе женщин с нормальной функцией почек. По результатам линейного регрессионного анализа показателей AUC дроспиренона (0–24 ч) по отношению к клиренсу креатинина выявлен рост на 3,5% с уменьшением на 10 мл/мин клиренса креатинина. Незначительное увеличение не является имеющим клиническую значимость.

Доклинические данные по безопасности

Исследования на животных с применением эстрадиола и дроспиренона показали ожидаемый эстрогенный и гестагенный эффекты. Данные доклинических исследований, которые дополняли информацию, уже указанную в других пунктах данной инструкции для медицинского применения лекарственного средства Анжелик, отсутствуют.

Показания

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при симптомах дефицита эстрогенов у женщин постменопаузального периода более 1 года после наступления менопаузы.

Предупреждение остеопороза у женщин постменопаузального периода, входящих в группу повышенного риска развития переломов костей и имеющих непереносимость других лекарственных средств, применяющих для профилактики остеопороза или противопоказанных таких средств (см. раздел «Особенности применения»).

Опыт применения препарата у женщин от 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Генитальные кровотечения невыясненной этиологии.
- Рак молочной железы, подозрение на него, или наличие указанной патологии в анамнезе.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия).
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Венозная тромбоэмболия или наличие указанной патологии в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).
- Артериальная тромбоэмболия в острой стадии или перенесенная недавно (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт).
- Высокий риск венозного или артериального тромбоза.
- Острое заболевание печени или болезни печени в анамнезе – пока показатели функции печени не вернутся к нормальным значениям
- Тяжелое заболевание печени.
- Имеющиеся на данный момент или в анамнезе опухоли печени (доброкачественные или злокачественные).
- Предрасположенность к развитию тромбозов (например, дефицит протеина С, дефицит протеина S или антитромбина, см. раздел «Особенности применения»).
- Нарушение функции почек или ОПН.
- Недостаточность надпочечников
- Известны анафилактические реакции, отек Квинке, повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Порфирия.
- Тяжелая гипертриглицеридемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Примечание: следует ознакомиться с информацией о применяемом одновременно лекарственном средстве для выявления потенциальных взаимодействий.

Воздействие других лекарственных средств на препарат Анжелик

Вещества, увеличивающие клиренс половых гормонов (снижают эффективность путем индукции ферментов)

Метаболизм эстрогенов и прогестогенов может быть усилен одновременным применением индуцирующих ферменты веществ, особенно ферменты цитохрома 450, таких как антиконвульсанты (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и противомикробные средства (например рифампицин, рифабутин, неvir; фелбамат, гризеофульвин, окскарбазепин, топирамат и лекарственные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum Perforatum*)).

Клинически увеличение метаболизма эстрогенов и прогестогенов может привести к снижению эффективности и изменению профиля маточных кровотечений.

Индукция ферментов может быть обнаружена спустя несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов в целом наблюдается спустя несколько недель. После отмены лечения индукция ферментов может длиться около 4 недель.

Вещества с изменяющимся воздействием на клиренс половых гормонов

При сопутствующем применении с ЗГТ большинство ВИЧ-ингибиторов протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включая комбинации с ингибиторами вируса гепатита С (ВГС), может привести к увеличению или уменьшению концентраций эстрогенов и прогестина. Эти изменения могут иметь клиническое значение в некоторых случаях.

Поэтому для выявления потенциальных взаимодействий следует ознакомиться с информацией о медицинском применении лекарственного средства для лечения принимаемого одновременно ВИЧ/ВХС.

Вещества, уменьшающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов)

Мощные или умеренные ингибиторы CYP3 A4, такие как противогрибковые препараты группы азолов (например, флуконазол итраконазол, кетоконазол,

вориконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок, могут спричиниться. В ходе исследования многократных доз комбинации дроспиренона (3 мг/день) и эстрадиола (1,5 г/день) одновременное применение мощного ингибитора CYP3 A4 кетоконазола в течение 10 дней привело к увеличению AUC (0-24 ч) дроспиренона в 2,30 раза. % Доверительный Интервал (ДИ): 2,08; 2,54). Никаких изменений не наблюдалось в параметрах эстрадиола, а также AUC (0-24 ч) его менее сильного метаболита эстрона увеличилась в 1,39 раза (90 % ДИ: 1,27; 1,52).

Воздействие лекарственного средства Анжелик на другие лекарственные средства

In vitro дроспиренон способен слабо или умеренно ингибировать ферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

На основании результатов исследования взаимодействия in vivo, проведенного с участием здоровых добровольцев-женщин, получавших дроспиренон в установленных дозах по 3 мг в сутки с применением омепразола, симвастатина или мидазолама в качестве субстратов-маркеров, клинически значимое взаимодействие дроспиренона с другими метаболитом которых зависит от цитохрома P450, считается маловероятным.

Маловероятно, что комбинированное применение лекарственного средства Анжелик и НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов) или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II увеличивает концентрацию калия в сыворотке крови. Однако одновременное применение этих трех типов препаратов может вызвать небольшое увеличение концентрации калия в сыворотке крови, более выраженное у женщин, больных диабетом. У женщин с артериальной гипертензией во время терапии лекарственным средством Анжелик может наблюдаться дополнительное снижение АД (см. раздел «Особенности применения»).

Злоупотребление алкоголем в течение ЗГТ может приводить к росту уровня циркулирующего эстрогена в крови.

Другие виды взаимодействия

Лабораторное исследование

Применение половых гормонов может влиять на результаты определенных лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников, почек, уровень белков

(транспортеров), например полового гормона, связывающего глобулины, липиды/фракции липопротеинов, показатели . Как правило, изменения остаются в пределах нормативных значений. Дроспиренон вызывает повышение активности ренина плазмы крови и альдостерона плазмы крови, что обусловлено его умеренной антиминералокортикоидной активностью.

Особенности применения

При лечении расстройств, связанных с периодом постменопаузы, применение ЗГТ следует начинать только при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни. Во всех случаях необходимо по крайней мере 1 раз в год проводить тщательный анализ соотношения польза/риск и продолжать ЗГТ только если польза превышает риски.

Данные о рисках, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако из-за низкого уровня абсолютного риска у женщин пожилого возраста соотношение польза/риск у таких женщин может быть более благоприятным, чем у пожилых женщин.

Медицинское обследование/ последующее наблюдение

Перед началом или восстановлением ЗГТ следует подробно изучить личный и семейный анамнез пациентки, провести физикальное обследование (включая обследование органов таза и молочных желез), принимая во внимание противопоказания (раздел «Противопоказания») и предостережения (раздел «Побочные реакции»), и периодически повторяться подобные обследования. Частота и характер обследований должны основываться на действующих нормах медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки. Женщин необходимо сообщать о том, какие изменения в молочных железах они должны информировать своего врача или медицинскую сестру. Обследование, включая соответствующие методы визуализации, например маммографию, следует проводить в соответствии с существующей практикой скрининга, адаптированной к индивидуальным клиническим потребностям.

Заболевания, требующие наблюдения

Если любое из указанных ниже заболеваний имеется в настоящее время, имело место в анамнезе и/или наблюдалось его ухудшение во время беременности или предварительной гормональной терапии, пациентка должна находиться под наблюдением. Необходимо учитывать, что такие заболевания могут рецидивировать или их течение может ухудшаться во время терапии Анжеликом. В частности, имеются в виду:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- наличие факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (см. далее)
- наличие факторов риска развития эстроген-зависимых опухолей, например 1-я степень наследственной склонности к раку молочных желез;
- артериальная гипертензия;
- заболевание печени (например, гепатоаденома);
- сахарный диабет с сосудистыми поражениями или без них;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильная) головная боль;
- истемная красная волчанка (СКВ);
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. далее);
- эпилепсия;
- астма;
- отосклероз.

Причины немедленного прекращения терапии

Применение ЗГТ следует немедленно прекратить при обнаружении любого из противопоказаний, а также при наличии указанных ниже состояний и заболеваний:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- существенное повышение АД;
- первое появление мигреновидной головной боли;
- беременность;
- холестатический зуд, возникший впервые или во время беременности или после использования половых стероидов;
- симптомы тромбоза или подозрение на тромбоз.

Заболевание желчного пузыря

Эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины склонны к развитию заболеваний желчного пузыря во время терапии эстрогенами.

Гиперплазия эндометрия и карциномы

У женщин с неудаленной маткой длительная монотерапия эстрогенами увеличивает риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Отмеченное увеличение риска развития рака эндометрия среди пациенток, принимавших эстрогены в виде монотерапии в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогенов, в 2-12 раз превышает такой риск у женщин, не получавших эстрогены (см. раздел «Побочные реакции»). После

прекращения лечения повышенный риск может сохраняться не менее 10 лет.

Включение прогестагенов в схему лечения циклически в течение по крайней мере 12 дней в месяц (28-дневный цикл) или постоянная комбинированная терапия эстрогенами-прогестагенами позволяет предотвратить повышение рисков, связанных с применением гормонозамещающей монотерапии эстрогенами у женщин с неудаленной маткой.

Менструальноподобные кровотечения и кровомазание могут наблюдаться в первые месяцы лечения. Если такие явления возникают через некоторое время от начала лечения или продолжаются после прекращения терапии, необходимо выявить причины, для чего с целью исключения злокачественных новообразований эндометрия может быть проведена эндометриальная биопсия.

Рак молочной железы

Имеются данные о повышенном риске развития рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию или, вероятно, ЗГТ эстрогенами; этот риск зависит от продолжительности ЗГТ.

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия

Результаты рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования «Инициативы ради здоровья женщин» (Women's Health Initiative study – WHI) и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований выявили рост риска возникновения рака молочной железы у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ. Этот риск возникал приблизительно через 3 (1–4) годы терапии (см. раздел «Побочные реакции»).

ЗГТ эстрогенами

Исследование WHI не выявило повышенного риска развития рака молочной железы на фоне ЗГТ эстрогенами у женщин, которым была проведена гистерэктомия. Обсервационные исследования в большинстве случаев показали несколько повышенный риск установления диагноза рак молочной железы при применении ЗГТ эстрогенами, но риск был ниже, чем риск у женщин, применяющих комбинированную эстроген-прогестагенную терапию (см. раздел «Побочные реакции»).

Результаты большого метаанализа показали, что повышенный риск уменьшается со временем после окончания терапии и время его возвращения к базовому уровню, связанному с возрастом, зависит от продолжительности применения ЗГТ. Если ЗГТ применяли более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет или более.

ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия, повышает плотность снимков при маммографических исследованиях, что может негативно отразиться на радиологической диагностике рака молочной железы.

Венозная тромбоземболия

ЗГТ связана с повышением риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) в 1,3–3 раза, то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочных сосудов. Достоверность возникновения упомянутых явлений больше в течение первого года проведения ЗГТ, чем в течение последующих лет (см. раздел «Побочные реакции»).

Общепризнанными факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, большие хирургические вмешательства, ожирение пациентки или наличие данной патологии в семейном анамнезе (ИМТ > 30 кг/м²), беременность/послеродовой период, СКВ и рак. Единой точки зрения по поводу роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ на данный момент нет.

Пациентки с известной склонностью к развитию тромбозов имеют повышенный риск ВТЭ и ЗГТ может дополнительно увеличивать этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана этой группе пациенток (см. «Противопоказания»).

Как и у всех послеоперационных пациентов, необходимо принять профилактические меры для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства. Если после плановой операции необходима продолжительная иммобилизация, рекомендуется временно прекратить ЗГТ за 4–6 недель до вмешательства. Лечение можно начинать снова только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Женщинам без личного анамнеза ВТЭ, но при наличии в анамнезе у родственников первой степени эпизодов тромбоза в молодом возрасте, можно предложить проведение скрининга, однако тщательно обсудив ограниченность полученных данных (во время скрининга может быть обнаружена только часть тромбофилических расстройств). В случае выявления определенного варианта склонности к развитию тромбозов, что также наблюдается у других членов семьи, или если такое расстройство тяжелое (например, дефицит антитромбина, протеина S, протеина C или несколько расстройств), проведение ЗГТ противопоказано.

У женщин, уже получающих постоянную антикоагулянтную терапию, следует тщательно взвесить соотношение польза/риск от применения ЗГТ.

Если венозная тромбоземболия развивается после начала терапии, препарат следует отменить. Пациентки должны быть предупреждены о необходимости

немедленно обратиться к врачу при появлении потенциальных симптомов тромбоэмболии (например, болезненной отечности ноги, внезапной боли в грудной клетке, одышки).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований данные свидетельствуют об отсутствии протективного эффекта развития инфаркта миокарда у женщин с ИБС или без нее, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную ЗГТ или монотерапию эстрогенами. Относительный риск возникновения ИБС на фоне применения комбинированной эстроген-прогестагеновой ЗГТ несколько повышен. Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов и прогестагенов, очень невелико у здоровых женщин, возраст которых приближается к менопаузе, но будет возрастать в более старшем возрасте.

Ишемический инсульт

Комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию и монотерапию эстрогенами связывают с увеличением в 1,5 раза риска развития ишемического инсульта. Относительный риск не изменяется с возрастом или со временем, прошедшим после наступления менопаузы. Однако, поскольку исходный риск возникновения инсульта существенно зависит от возраста, общий риск развития инсульта у женщин, применяющих ЗГТ, будет возрастать (см. раздел «Побочные реакции»).

Рак яичников

Рак яичников встречается гораздо реже, чем рак молочных желез.

Эпидемиологические данные крупномасштабного метаанализа предполагают несколько повышенный риск развития рака яичников у женщин, применяющих монопрепараты с эстрогеном или комбинированные препараты с эстрогеном и прогестагеном при ЗГТ, который становится более выраженным в течение 5 лет и снижается в течение некоторого времени после прекращения применения.

Результаты некоторых исследований, включая исследования WHI, показывают, что применение комбинированной ЗГТ может быть связано с аналогичным или несколько более низким риском (см. «Побочные реакции»).

Опухоли печени

В редких случаях после применения гормональных препаратов (например, для ЗГТ), наблюдались доброкачественные (реже злокачественные) опухоли печени. Иногда эти опухоли приводили к развитию внутрибрюшных кровотечений, угрожавших жизни.

Остальные состояния

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, поэтому пациенты с нарушением функции сердца или почек нуждаются в тщательном наблюдении.

Женщины с умеренно повышенным уровнем триглицеридов нуждаются в особом наблюдении. В подобных случаях применение ЗГТ может стать причиной дальнейшего роста уровня триглицеридов, что чревато риском развития панкреатита.

Эстрогены увеличивают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСО), что приводит к повышению общего уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы. Данный показатель определяется по уровню йода, связанного с белком, уровню Т4 (измеряется путем анализа с использованием колонок или радиоиммунного анализа) или Т3 (измеряется с помощью радиоиммунного анализа). Увлечение Т3 уменьшается, что указывает на повышенный уровень ТСО. Концентрации свободных Т3 и Т4 не изменяются. Уровни других связующих белков в сыворотке – кортикостероид связывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, – могут расти, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут возрасти концентрации других белков плазмы (ангиотензиноген/субстрат ренина, альфа-I-антитрипсина, церулоплазмينا).

Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Есть ограниченные данные, что применение длительной комбинированной ЗГТ или монотерапии эстрогенами увеличивает риск развития деменции, если лечение начато у женщин в возрасте от 65 лет.

Прогестероновый компонент лекарственного средства Анжелик является антагонистом альдостерона, который оказывает незначительное калийсберегающее воздействие. В большинстве случаев повышение уровня калия в сыворотке крови маловероятно. Однако в клиническом исследовании у некоторых пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести при одновременном применении калийсберегающих препаратов (например, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или НПВП) наблюдалось незначительное увеличение уровня калия в сыворотке крови во время приема. Поэтому в течение первого месяца лечения, особенно во

время сопутствующей терапии калийсберегающими лекарственными средствами, рекомендуется проверять сывороточные концентрации калия у больных с почечной недостаточностью, у которых до начала лечения показатели калия в сыворотке крови находились на верхней границе нормы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий»).

У женщин с повышенным артериальным давлением во время лечения лекарственным средством Анжелик может отмечаться снижение АД, обусловленное антагонистической активностью дроспиренона в отношении альдостерона (см. раздел «Фармакодинамика»). Анжелик не используют для лечения артериальной гипертензии. Женщины, страдающие артериальной гипертензией, должны получать лечение согласно соответствующему протоколу терапии.

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. При прохождении курса ЗГТ женщинам, склонным к возникновению хлоазмы, следует избегать пребывания на солнце или ультрафиолетового облучения.

Каждая таблетка Анжелика содержит 46 мг лактозы. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы лопаров или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Нетрудные нарушения функции печени, включая гипербилирубинемию (например, синдром Дубина – Джонсона, Ротора), требуют тщательного контроля; также необходим периодический мониторинг показателей функции печени. В случае патологических изменений показателей функции печени применение ЗГТ необходимо прекратить.

Пациенты с пролактиномой нуждаются в тщательном медицинском наблюдении (включая периодическое определение уровня пролактина).

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или усугублять симптомы ангиона отека.

Назначение эстрогенов может привести к тяжелой гиперкальциемии у женщин с раком молочной железы и костными метастазами. При развитии гиперкальциемии применение препарата необходимо прекратить и принять необходимые меры для снижения уровня кальция крови.

Терапия эстрогенами должна применяться с осторожностью у женщин с гипопаратиреоидизмом, поскольку у них может развиваться эстроген-

индуцированная гипокальциемия.

Сообщалось о случаях тромбоза сосудов сетчатки у женщин, получавших эстрогены. В случае внезапной частичной или полной потери зрения, внезапного развития проптоза, диплопии или мигрени необходимо прекратить прием препарата. При возникновении отека диска зрительного нерва или повреждений сосудов сетчатки необходимо прекратить прием эстрогенов.

Как антагонист альдостерона, дроспиренон может повышать вероятность гипонатриемии у пациентов высокой группы риска.

Сывороточные концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола не показывались в ведении пациентов с вазомоторными симптомами средней и тяжелой степени.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Анжелик не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Анжелик противопоказан для применения беременным женщинам. Если беременность наступила при применении Анжелик, следует немедленно прекратить прием препарата. Клинические данные о влиянии дроспиренона на беременность отсутствуют. Результаты исследований, проведенных на животных, свидетельствуют о неблагоприятном действии препарата во время беременности и лактации (репродуктивная токсичность (см. раздел «Фармакологические свойства»)). Потенциальный риск для человека неизвестен. Имеющиеся в настоящее время результаты эпидемиологических исследований не указывают на тератогенное или эмбриотоксическое действие комбинаций эстрогена/прогестагена при их случайном применении во время беременности.

Кормление грудью

Анжелик противопоказан женщинам, кормящим грудью.

Способ применения и дозы

Если ЗГТ был назначен впервые или происходит переход на Анжелик из комбинированного препарата для непрерывной ЗГТ, то прием таблеток Анжелик

можно начать в любое время. Если происходит переход на Анжелик из циклического комбинированного препарата для ЗГТ, следует завершить текущий цикл терапии перед началом применения лекарственного средства Анжелик.

Дозировка.

По 1 таблетке в день. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный курс лечения.

Способ применения.

Таблетку принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Лечение проводят непрерывно, то есть прием таблеток из следующей упаковки начинают сразу после окончания предварительной упаковки, без каких-либо интервалов. Таблетки желательно применять в одно и то же время. Если есть опоздание в приеме очередной таблетки, следует принять ее как можно скорее. Если очередная таблетка не была принята в течение более 24 часов, не нужно принимать дополнительную таблетку. Если было пропущено несколько таблеток, может начаться кровотечение.

Для лечения постменопаузальных симптомов применяется минимальная эффективная доза.

Для начала и продолжения терапии постменопаузальных симптомов используется наименьшая эффективная доза в кратчайшие сроки (см. также «Особенности применения»).

Дополнительная информация об особых категориях пациентов

Пациенты пожилого возраста.

Нет данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. При применении у женщин в возрасте 65 лет и старше. См. раздел «Особенности применения».

Пациенты с печеночной недостаточностью.

У женщин с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести дроспиренон хорошо переносится (см. «Фармакокинетика»). Применение лекарственного средства Анжелик противопоказан женщинам с печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью.

У женщин с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести наблюдается несколько увеличенная экспозиция дроспиренона, однако

считается, что этот эффект не имеет клинического значения (см. «Фармакокинетика»). Применение лекарства Анжелик противопоказан женщинам с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Анжелик не показан для применения детям и подросткам.

Передозировка

В клинических исследованиях, проводившихся с участием добровольцев мужского пола, хорошо переносились дозы до 100 мг дроспиренона. Исходя из общего опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов, установлено, что передозировка может вызвать тошноту, рвоту и вагинальные кровотечения у женщин и некоторых женщин. Специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

Побочные реакции

Частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований с применением лекарственного средства Анжелик, подведена в таблице ниже систем органов (медицинский словарь регуляторной активности (MedDRA SOC)). Побочные реакции наблюдались в ходе 7 клинических исследований фазы III (N = 2424 женщины) и считаются имеющими по крайней мере потенциальную причинную связь с применением лекарственного средства Анжелик (эстрадиол 1 мг/ дроспиренон 0,5, 1, 2 или 3 мг.

Побочными реакциями, о которых наиболее часто сообщалось при применении лекарственного средства Анжелик, были боль в молочных железах (> 10%) и, в течение первых месяцев терапии, кровотечения и кровомазания (> 10%), обычно исчезающие по мере продолжения лечения (см. раздел "Фармакологические свойства"). Частота кровотечений снижалась по мере увеличения продолжительности терапии.

Системы органов	Часто ($\geq 1/100$ к $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ к $< 1/100$)	Одиночные ($< 1/1000$)
-----------------	-----------------------------------	---------------------------------------	--------------------------

Со стороны крововетворной и лимфатической систем			анемия
Со стороны питания и нарушения обмена веществ		увеличение массы тела или снижение массы тела, анорексия, повышение аппетита, гиперлипидемия	
Со стороны психики	депрессия, эмоциональная нестабильность, нервозность	расстройства сна, беспокойство, снижение либидо	
Со стороны нервной системы	головная боль	парестезия, снижение способности к концентрации, головокружение	вертиго
Со стороны органов зрения		болезни глаз, расстройства зрения	
Со стороны органа слуха и равновесия			звон в ушах
Со стороны сердца		учащенное сердцебиение	
Со стороны сосудов		эмболия, тромбоз вен, артериальная гипертензия, мигрень, тромбофлебит, варикозное расширение вен	
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		одышка	

Со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, тошнота, вздутие живота	желудочно-кишечные расстройства, диарея, запор, рвота, сухость во рту, метеоризм, расстройства вкусовых ощущений	
Со стороны печени и желчевыводящих путей		изменения показателей функции печени	желчно-каменная болезнь
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		воспаление кожи, акне, алопеция, зуд, сыпь, гирсутизм, патологические изменения волос	
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани		боли в конечностях, боли в спине, артралгия, судороги мышц	миалгия
Со стороны почек и мочевыделительной системы		заболевания мочевыводящих путей, инфекции мочевыводящих путей	

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	доброкачественные новообразования молочных желез, увеличение молочных желез, увеличение размеров миомы матки, доброкачественные новообразования шейки матки, расстройства менструального цикла, вагинальные выделения	карцинома молочных желез, гиперплазия эндометрия, доброкачественные новообразования матки, фиброзно-кистозная мастопатия, заболевания матки, заболевания яичников, заболевания шейки матки, боль в области малого таза, вульвовагинальные расстройства, вагинальный кандидоз, вагинит, сухость влагалища	сальпингит, галакторея
Общие расстройства	астения, местные отеки	генерализованные отеки, боль в грудной клетке, дискомфорт, повышенное потоотделение	озноб

Для описания отдельной побочной реакции или сопутствующих состояний используют наиболее приемлемый термин MedDRA.

Отдельные группы пациенток.

Указанные ниже побочные реакции рассматриваются как наименее вероятно связанные с применением лекарственного средства Анжелик, были отмечены в ходе 2 клинических исследований у женщин, страдающих артериальной гипертензией.

Расстройства питания и обмен веществ.

Гиперкалиемиа.

Сердечные расстройства.

Сердечная недостаточность, трепетание предсердий, удлинение интервала QT, кардиомегалия.

Лабораторное исследование.

Повышение уровня альдостерона в крови.

На фоне проведения ЗГТ отмечались следующие побочные реакции: узелковая эритема; мультиформная эритема; хлоазма; геморрагический дерматит.

Риск развития рака молочных желез.

У женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагенную терапию длительностью больше 5 лет, сообщалось о повышении до 2 раз риска возникновения рака молочных желез.

Увеличение риска среди пациенток, которым проводят монотерапию эстрогенами, значительно ниже, чем у больных, получающих эстроген-прогестагеновые комбинации. Степень риска зависит от продолжительности применения (см. раздел «Особенности применения»). Оценки абсолютного риска представлены на основе результатов крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (исследования WHI) и крупнейшего сегодня метаанализа проспективных эпидемиологических исследований.

Крупнейший на сегодняшний день метаанализ проспективных эпидемиологических исследований

Оценочный дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения ЗГТ у женщин с ИМТ 27 (кг/м²).

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)

Частота на 1000 человек, никогда не применявших ЗГТ, за 5-летний период (50–54 года)*

Коэффициент риска

Количество дополнительных случаев на 1000 человек, применявших ЗГТ, после

5-летнего периода

ЗГТ только эстрогенами

50
13,3
1,2
2,7

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия

50
13,3
1,6
8,0

* Относительно исходных показателей заболеваемости в Англии для женщин с ИМТ 27 (кг/м²) в 2015 году. Примечание: поскольку базовые показатели заболеваемости раком молочных желез отличаются в каждой стране ЕС, соответственно количество дополнительных случаев заболеваемости раком молочной железы будет изменяться в каждой стране ЕС пропорционально.

Оценочный дополнительный риск развития рака молочной железы после 10 лет применения ЗГТ у женщин с ИМТ 27 (кг/м²)

Возраст в начале применения ЗГТ (лет)

Частота на 1000 человек, никогда не применявших ЗГТ, за 10-летний период (50–59 лет)*

Коэффициент риска

Количество дополнительных случаев на 1000 человек, применявших ЗГТ, после 10-летнего периода

ЗГТ только эстрогенами

50
26,6
1,3
7,1

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия

50
26,6
1,8
20,8

* Относительно исходных показателей заболеваемости в Англии для женщин с ИМТ 27 (кг/м²) в 2015 году.

Примечание: поскольку базовые показатели заболеваемости раком молочной железы отличаются в каждой стране ЕС, соответственно, количество дополнительных случаев заболеваемости раком молочной железы будет изменяться пропорционально каждой стране ЕС.

Исследование WHI (США) – дополнительный риск развития рака молочных желез через 5 лет применения

Возрастной диапазон (лет)

Число случаев на 1000 женщин в группе плацебо через 5 лет

Коэффициент риска и

95 % ДИ

Количество дополнительных случаев на 1000 человек, применявших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)

ЗГТ только эстрогенами

50-79
21

0,8 (0,7–1,0)

-4 (-6-0)^a

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия^b

50-79

17

1,2 (1,0–1,5)

+4 (0-9)

^a Исследование WHI с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе, в котором не было отмечено увеличение риска возникновения рака молочных желез.

^b При сужении диапазона анализа к женщинам, не получавшим ЗГТ для участия в исследовании, не было выявлено очевидного увеличения риска в течение первых 5 лет лечения; через 5 лет риск был несколько выше, чем у женщин, не получавших указанную терапию.

Риск рака эндометрия.

Женщины в период постменопаузы с сохраненной маткой.

Риск рака эндометрия составляет около 5 случаев на 1000 женщин с сохраненной маткой, не принимающих ЗГТ. Женщинам с сохраненной маткой не рекомендуется применение ЗГТ только эстрогенами из-за увеличения риска развития рака эндометрия (см. «Особенности применения»). В ходе эпидемиологических исследований показано, что в зависимости от длительности монотерапии и доз эстрогенов, показатели риска развития рака эндометрия изменялись от 5 до 55 дополнительных случаев, выявленных на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Применение прогестагенов в течение по меньшей мере 12 дней на цикл дополнительно к эстрогенам может предотвратить такое повышение риска. В ходе исследования «Миллион женщин» применение в течение 5 лет комбинированной (последовательной или постоянной) ЗГТ не привело к повышению риска рака эндометрия [относительный риск (ВР) 1,0 (0,8–1,2)].

Рак яичников.

Длительное применение монотерапии эстрогенами и комбинированной ЗГТ эстрогеном и прогестагеном ассоциируется с незначительным увеличением риска возникновения рака яичников (см. «Особенности применения»).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований указывает на повышенный риск развития рака яичников у женщин, применяющих ЗГТ по сравнению с женщинами, никогда не применявшими ЗГТ (ВР 1,43; 95% ДИ 1,31-1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, применяющих ЗГТ в течение 5 лет, эти результаты наблюдаются с частотой в один дополнительный случай на 2000. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не применяющих ЗГТ около 2 женщин в 2000 будут иметь диагноз рак яичников в течение 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии.

ЗГТ ассоциируется с увеличением в 1,3-3 раза относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или легочной тромбоэмболии. Достоверность возникновения таких явлений выше в течение первого года применения ЗГТ (см. раздел «Особенности применения»). Ниже представлены результаты исследований WHI.

Исследование WHI – дополнительный риск ВТЭ за 5 лет применения ЗГТ

Возрастной диапазон (лет)

Частота случаев на 1000 женщин в плацебо-группе за 5 лет

Коэффициент риска и 95% ДИ

Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, применявших ЗГТ

Пероральное применение только эстрогена

50-59

7

1,2 (0,6-2,4)

1 (-3-10)

Пероральное применение комбинации эстроген-прогестаген

50-59

4

2,3 (1,2-4,3)

5 (1-13)

а Исследование с участием женщин с гистерэктомией в анамнезе.

Риск ишемической болезни сердца.

У женщин старше 60 лет, применяющих комбинированную ЗГТ эстрогеном и прогестагеном, наблюдается незначительное повышение риска развития ишемической болезни сердца (см. раздел «Особенности применения»).

Риск ишемического инсульта.

Применение только эстрогена и эстроген-прогестагеновой терапии ассоциируется с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта не растет на фоне применения ЗГТ.

Относительный риск не зависит от возраста или длительности применения, но поскольку базовый риск существенно зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, будет возрастать с возрастом (см. раздел «Особенности применения»).

Объединенные данные исследований WHI – дополнительный риск развития ишемического инсульта за 5 лет применения ЗГТ.

Возрастной диапазон (лет)

Частота случаев на 1000 женщин из плацебо-группы за 5 лет

Коэффициент риска и

95 % ДИ

Дополнительное количество случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, за 5 лет

50-59

8

1,3 (1,1-1,6)

3 (1-5)

а Без распределения на ишемический и геморрагический инсульт.

Другие побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением терапии эстрогенами/прогестагенами:

- заболевание желчного пузыря;
- расстройства со стороны кожи и подкожной основы (хлоазма, мультиформная эритема, узелковая эритема, сосудистая пурпура);
- возможно, деменция старше 65 лет (см. раздел «Особенности применения»).

Также могут отмечаться следующие побочные реакции: дискомфорт в молочных железах, опухоли печени; нарушение функции печени; гипертриглицеридемия; изменения толерантности к глюкозе; рецидив эндометриоза; пролактинома; желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; эпилепсия, астма, порфирия, системная красная волчанка; отосклероз; хорея; отек Квинке, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, включая сыпь и крапивницу.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях в периоде постмаркетингового наблюдения очень важны. Это позволяет осуществлять контроль соотношения польза/риск для лекарственных средств. Медицинские работники должны сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

5 лет.

Не применять лекарственное средство после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 28 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере с календарной шкалой в бумажном мешочке, в картонной пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Байер АГ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлин, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).