

НД РБ

5523 - 2016



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анжелик 1 мг/2 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг эстрадиола, в виде эстрадиола гемигидрата и 2 мг дроспиренона.

Вспомогательное вещество с известным действием: 46 мг лактозы.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые, серовато-розовые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «DL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Гормональная заместительная терапия при наличии признаков дефицита эстрогена у женщин более чем через 1 год после наступления менопаузы.

Профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов, которые не переносят или которым противопоказаны другие лекарственные препараты для профилактики остеопороза (см. также раздел 4.4).

Имеется ограниченный опыт применения данного лекарственного препарата у женщин старше 65 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Женщины, которые не принимают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) или переходят на лекарственный препарат Анжелик с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, могут начинать лечение в любое время. Женщинам, которые переходят на лекарственный препарат Анжелик с комбинированного препарата для циклической ЗГТ, следует начинать прием на следующий день после окончания текущего цикла терапии.

Режим дозирования

Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный приём.

Способ применения

Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик (непрерывная ЗГТ). Таблетки должны приниматься предпочтительно в одно и то же время ежедневно. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Для лечения симптомов постменопаузы необходимо применять наименьшую эффективную дозу.

При начале или продолжении лечения симптомов постменопаузы необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени (см. также раздел 4.4).

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Дети и подростки

Препарат Анжелик не показан для применения у детей и подростков.

Люди пожилого возраста

Отсутствуют данные, указывающие на необходимость изменения дозы препарата у пациенток пожилого возраста. Информация о применении у женщин в возрасте старше 65 лет приведена в разделе 4.4.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Дроспиренон хорошо переносится женщинами с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2). Препарат Анжелик противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

У женщин с легкой и умеренной почечной недостаточностью отмечалось незначительное увеличение экспозиции дроспиренона, что, как ожидается, не должно быть клинически значимым (см. раздел 5.2). Препарат Анжелик противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным веществам препарата или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- Кровотечение из половых органов неясного генеза;
- Выявленный, перенесенный или предполагаемый рак молочной железы;
- Выявленные эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия) или подозрения на них;
- Нелеченая гиперплазия эндометрия;
- Венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- Артериальные тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (в том числе стенокардия, инфаркт миокарда);
- Острое заболевание печени в настоящее время или в анамнезе, до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму;
- Выявленные тромбофилии и расстройства гемостаза (например, дефицит протеина С, протеина S, или антитромбина, см. раздел 4.4);
- Тяжелая или острая почечная недостаточность;
- Порфирия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Для лечения постменопаузальных симптомов ЗГТ следует начинать только в том случае, если такие симптомы отрицательно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо не менее 1 раза в год проводить тщательную оценку рисков и пользы, прием ЗГТ следует продолжать только до тех пор, пока польза превышает риск.

Имеются ограниченные данные о рисках, связанных с применением ЗГТ в лечении преждевременной менопаузы. Тем не менее, ввиду низкого уровня абсолютного риска у женщин более молодого возраста, соотношение «польза-риск» у них может быть более благоприятным, чем у женщин старшего возраста.

Медицинский осмотр/последующее наблюдение

До начала или возобновления ЗГТ собирается полный личный и семейный анамнез. Медицинский осмотр (в том числе органов таза и молочной железы) проводится, исходя из данных анамнеза, а также противопоказаний и мер предосторожности. В ходе терапии рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и характер которых устанавливается для каждой женщины индивидуально. Женщин следует проинформировать о необходимости сообщать врачу или медсестре об изменениях в состоянии молочных желез. Лабораторные и инструментальные исследования, включая диагностическую визуализацию, например маммографию, выполняются в соответствии с принятыми на данный момент нормами скрининга, модифицированными с учетом клинических потребностей конкретной пациентки.

Состояния, требующие наблюдения

При наличии следующих заболеваний, в том числе в анамнезе, а также в случаях их обострений в ходе беременности или предыдущей гормональной терапии, требуется тщательный мониторинг состояния пациентки. Необходимо учитывать, что терапия препаратом Анжелик может вызвать рецидив или обострение данных состояний, в частности:

- Лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- Факторы риска развития тромбозомболических осложнений (см. далее);
- Факторы риска развития эстрогензависимых опухолей, например, 1-ая степень наследственности рака молочной железы;
- Гипертензия;
- Заболевания печени (например, гепатоаденома);
- Сахарный диабет с/без поражения сосудов;
- Желчнокаменная болезнь;
- Мигрень или (сильные) головные боли;
- Системная красная волчанка;
- Гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. далее);
- Эпилепсия;
- Астма;
- Отосклероз.

Причины для немедленного прекращения терапии

Терапия прерывается при обнаружении противопоказаний, а также в следующих случаях:

- Желтуха или нарушение функции печени;
- Значительное повышение артериального давления;
- Новый приступ мигреноподобных головных болей;
- Беременность.

Гиперплазия и карцинома эндометрия

Длительная эстрогенная монотерапия повышает риск развития эндометриальной гиперплазии и карциномы у женщин со здоровой маткой. Согласно имеющимся данным, у пациенток, принимающих только эстрогены, риск развития рака эндометрия в 2-12 раз выше, чем у

женщин, не использующих данные гормоны, в зависимости от продолжительности терапии и дозы эстрогена (см. раздел 4.8). После прекращения лечения повышенный риск может сохраняться в течение не менее 10 лет.

Добавление прогестерона в виде циклической терапии продолжительностью не менее 12 дней в месяц при 28-дневном цикле, а также непрерывная комбинированная эстроген-прогестеронная терапия у женщин без гистерэктомии предотвращают повышенный риск, сопряженный с эстрогенной ЗГТ.

В первые месяцы терапии могут наблюдаться кровотечения и кровянистые выделения. Если кровотечения и кровянистые выделения возникают через некоторое время после начала терапии, или же продолжаются после ее отмены, необходимо установить причину. Для этого, помимо прочего, проводится биопсия эндометрия в целях исключения злокачественного новообразования эндометрия.

Рак молочной железы

Существует повышенный риск появления рака молочной железы у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестеронной терапии, а также, предположительно, ЗГТ с использованием только эстрогенов, риск зависит от продолжительности ЗГТ.

Комбинированная эстроген-прогестеронная терапия

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Women's Health Initiative study - Инициативы по охране здоровья женщин» (WHI) и результатов мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований, было обнаружено увеличение риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестеронную ЗГТ. Повышенный риск появляется примерно через 3 (1-4) года (см. раздел 4.8).

Заместительная гормональная терапия только эстрогеном

Исследование WHI не выявило повышения риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих заместительную терапию только эстрогеном после перенесенной гистерэктомии. В большинстве случаев обсервационные исследования показали несколько повышенный риск развития рака молочной железы при ЗГТ только эстрогеном, но этот риск был ниже, чем риск развития рака у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестеронную ЗГТ (см. раздел 4.8).

Результаты крупного мета-анализа показали, что повышенный риск развития рака уменьшается после прекращения терапии и время возврата на исходный уровень зависит от того, как долго ЗГТ применялась до этого. Если ЗГТ применялась более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет и более.

ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестеронная терапия, ведет к повышению плотности маммографического изображения, что снижает эффективность радиологической диагностики рака молочной железы.

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ сопряжена с 1,3-3-кратно повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность возникновения данных нарушений выше в первый год приема ЗГТ, затем снижается (см. раздел 4.8).

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются использование эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, ожирение в личном или семейном анамнезе (ИМТ > 30 кг/м²), беременность/послеродовый период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. Нет общего мнения относительно потенциальной роли варикоза в развитии ВТЭ.

Пациенты с диагностированными тромбофилическими состояниями подвержены повышенному риску развития ВТЭ, который может быть усугублен ЗГТ. Таким образом, данным пациенткам ЗГТ противопоказана (см. раздел 4.3).

Как и во всех случаях, у пациенток после операции необходимо принять профилактические меры для предотвращения развития ВТЭ. В случае необходимости длительной иммобилизации после плановой операции, рекомендуется временное прерывание ЗГТ за 4-6 недель до хирургического вмешательства. Терапию не следует возобновлять до полной мобилизации пациентки.

Женщинам без ВТЭ в анамнезе, у которых, однако, имеются близкие родственники с историей тромбоза в молодом возрасте, может быть предложен скрининг, после тщательной консультации относительно его ограничений (скрининг позволяет выявить лишь часть тромбофилических нарушений). Если выявлен тромбофильный дефект, который сегрегируется с тромбозом у членов семьи, или если дефект является «тяжелым» (например, дефицит антитромбина, протеина S или протеина C или сочетание дефектов), ЗГТ противопоказана.

В случае, если пациентка находится на постоянной антикоагулянтной терапии, необходимо тщательно изучить соотношение «польза-риск» применения ЗГТ.

При развитии ВТЭ после начала терапии препарат отменяется. Пациенток необходимо проинформировать о необходимости незамедлительно связаться с врачом при обнаружении возможных симптомов тромбоза (например, болезненный отек ног, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований, которые бы подтвердили, что комбинированная эстроген-прогестагенная ЗГТ или эстрогенная монотерапия обеспечивают защиту от развития инфаркта миокарда у женщин с/без ИБС. Относительный риск ИБС при комбинированной эстроген-прогестагенной ЗГТ несколько повышен. Так как исходный уровень абсолютного риска ИБС тесным образом связан с возрастом, число дополнительных случаев ИБС вследствие применения эстрогена и прогестагена у здоровых женщин, приближающихся к менопаузе, является крайне низким, однако повышается с возрастом.

Ишемический инсульт

Комбинированная эстроген-прогестагенная терапия и эстрогенная монотерапия сопряжены с 1,5-кратным повышением риска развития ишемического инсульта. Относительный риск не изменяется в зависимости от возраста или времени с момента наступления менопаузы. Тем не менее, поскольку исходный риск инсульта тесным образом связан с возрастом, общий риск инсульта у женщин на ЗГТ будет повышаться с возрастом (см. раздел 4.8).

Рак яичников

Рак яичников встречается значительно реже, чем рак молочной железы.

Мета-анализ большого числа эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении риска развития рака яичников у женщин, получавших эстрогенную или эстроген-прогестагенную ЗГТ, который становится заметным в течение 5 лет применения и уменьшается с течением времени после прекращения приема.

Другие исследования, включая исследование WHI, свидетельствуют о том, что применение комбинированных лекарственных препаратов для ЗГТ может быть ассоциировано со сходным или незначительно меньшим риском (см. раздел 4.8).

Гепатит С

В клинических испытаниях использования комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дасабувиром для лечения вируса гепатита С, увеличение уровня АЛТ в более чем 5 раз по сравнению с нормальным значительно чаще наблюдалось у женщин, которые принимали этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты, такие как КОК. Также увеличение уровня АЛТ наблюдалось у женщин, которые принимали этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты одновременно с глекапревиром/пибрентасвиром. Частота случаев повышения уровней АЛТ у женщин, принимающих лекарственные препараты, содержащие эстрогены (отличные от этинилэстрадиола), например, эстрадиол, соответствовала таковой для женщин, не принимавших никакие эстрогены. Однако, поскольку выборка женщин, которые принимали иные эстрогены, была очень ограничена, то с осторожностью следует принимать комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дасабувиром одновременно с препаратом Анжелик (см. раздел 4.5).

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости в организме. Как следствие, требуется тщательное наблюдение пациентов с дисфункцией сердца или почек.

Экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы наследственного или приобретенного ангионевротического отека.

Пациентки с хронической гипертриглицеридемией требуют тщательного наблюдения в ходе эстрогенной или гормональной заместительной терапии, так как у женщин с таким заболеванием во время эстрогенной терапии сообщалось о редких случаях значительного повышения уровней триглицеридов в плазме с развитием панкреатита.

Эстрогены повышают концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что ведет к увеличению общих уровней гормонов щитовидной железы в крови, измеренных по белок-связанному йоду, уровней Т4 (измеренных хроматографическими методами или с помощью радиоиммуноанализа) или Т3 (измеренного методом радиоиммуноанализа). Усвоение Т3 резко снижается, указывая на повышенный уровень ТСГ. Концентрации свободных Т4 и Т3 не изменяются. Уровни других связывающих белков могут быть повышены в сыворотке крови, например, уровни кортикоид-связывающего глобулина (КСГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что ведет к повышенным концентрациям кортикостероидов или половых стероидов в крови, соответственно. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно повышение уровней других белков сыворотки крови (гипертензиноген/субстрат ренина, альфа-I-антитрипсина, церулоплазмينا).

ЗГТ не ведет к улучшению когнитивной функции. Имеются данные о повышенном риске деменции у женщин, которые начинают непрерывную комбинированную ЗГТ или эстрогенную монотерапию в возрасте старше 65 лет.

Прогестин в составе препарата Анжелик является антагонистом альдостерона, проявляя слабые калийсберегающие свойства. В большинстве случаев повышения уровня калия в сыворотке крови не ожидается. Тем не менее, в ходе клинического исследования, у некоторых пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, которые одновременно принимали калийсберегающие лекарственные препараты (например, ингибиторы АПФ, антагонисты рецептора ангиотензина II или НПВС) и дроспиренон, отмечалось некоторое, но незначительное повышение уровня калия в сыворотке крови. Таким образом, рекомендуется контролировать уровень калия в ходе первого месяца терапии у пациенток с почечной недостаточностью, у

которых уровень калия до начала лечения находился в верхнем диапазоне нормальных значений, особенно при сопутствующем применении калий-сберегающих лекарственных препаратов (см. также раздел 4.5).

Ввиду альдостерон-антагонистической активности дроспиренона препарат Анжелик может вызывать снижение артериального давления у женщин с повышенным артериальным давлением (см. раздел 5.1). Препарат Анжелик не используется для лечения гипертензии. Лечение женщин с гипертензией должно осуществляться в соответствии с руководствами по лечению гипертензии.

В некоторых случаях возможно развитие гиперпигментации кожи лица, особенно у пациенток, у которых наблюдалось появление пятен в период беременности. Женщины, склонные к гиперпигментации, должны избегать воздействия солнечных лучей и ультрафиолетового излучения при приеме ЗГТ.

В каждой таблетке данного препарата содержится 46 мг лактозы. Пациенткам с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать препарат Анжелик.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Примечание: при назначении сопутствующей терапии необходимо ознакомиться с разделом лекарственных взаимодействий каждого из назначаемых препаратов для выявления потенциальных взаимодействий.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Анжелик

Вещества, увеличивающие клиренс половых гормонов (снижающие эффективность половых гормонов посредством ферментативной индукции).

Метаболизм эстрогенов (и прогестагенов) может быть ускорен как следствие одновременного применения веществ, индуцирующих ферменты, которые вызывают метаболизм лекарственных препаратов, в частности ферменты цитохрома P450. К ним относятся противосудорожные препараты (например, барбитураты, фенитоин, примидон, карбамазепин) и противоинфекционные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и, возможно, также фелбамат, гризеофульвин, оскарбазепин, топирамат и лекарственные препараты, содержащие Зверобой продырявленный.

С клинической точки зрения, повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может привести к снижению эффективности препарата и изменениям профиля маточных кровотечений.

Индукция ферментов может наблюдаться уже после нескольких дней терапии. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения приема лекарственного препарата индукция ферментов может сохраняться в течение приблизительно 4 недель.

Вещества, с различным влиянием на клиренс препаратов для ЗГТ.

Одновременное применение ЗГТ и различных ингибиторов ВИЧ/ВГС-протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы может приводить как к увеличению, так и к снижению концентрации эстрогена и/или прогестина в плазме. Суммарный эффект таких изменений может быть клинически значимым в некоторых случаях.

Поэтому следует ознакомиться с информацией по сопутствующему применению ВИЧ / ВГС лекарственных препаратов для выявления потенциальных взаимодействий и соответствующих рекомендаций.

Вещества, уменьшающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов).

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (итраконазол, вориконазол, флуконазол, кетоконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут увеличивать концентрацию прогестинов и/или эстрогенов в плазме или их обоих. В клиническом исследовании одновременное применение сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола и комбинации дроспиренон (3 мг/день) / эстрадиол (1.5 мг/день) в течение 10 дней привело к увеличению AUC(0-24ч) дроспиренона в 2.30 раза (90%CI: 2.08, 2.54). Для эстрадиола изменений не наблюдалось, хотя AUC(0-24ч) его менее активного метаболита эстрона увеличилась в 1.39 раза (90%CI: 1.27, 1.52).

Взаимодействие препарата Анжелик с другими лекарственными препаратами

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

Исходя из результатов исследований ингибирования in vitro и исследований лекарственных взаимодействий in vivo у женщин-добровольцев, получавших дроспиренон в дозе 3 мг в сутки в равновесном состоянии, а также омега-3, симвастатин или мидазолам в качестве маркерного субстрата, клинически значимое взаимодействие между дроспиреноном и опосредованным цитохромом P450 метаболизмом других препаратов маловероятно.

Не ожидается, что комбинированное назначение препарата Анжелик с НПВС или ингибиторами АПФ/антагонистами рецептора ангиотензина II вызовет повышение уровня калия в сыворотке крови. Тем не менее, одновременное применение этих трех типов препаратов может вызывать незначительное повышение уровня сывороточного калия, что носит более выраженный характер у женщин, страдающих диабетом. При одновременном применении препарата Анжелик и гипотензивных препаратов для лечения гипертензии, может наблюдаться усиление гипотензивного эффекта (см. раздел 4.4).

Другие взаимодействия

В клинических испытаниях использования комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дасабувиром для лечения вируса гепатита С, увеличение уровня АЛТ в более чем 5 раз по сравнению с нормальным значительно чаще наблюдалось у женщин, которые принимали этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты, такие как КОК. Также увеличение уровня АЛТ наблюдалось у женщин, которые принимали этинилэстрадиол-содержащие лекарственные препараты одновременно с глекапревиром/пибрентасвиром. Частота случаев повышения уровней АЛТ у женщин, принимающих лекарственные препараты, содержащие эстрогены (отличные от этинилэстрадиола), например, эстрадиол, соответствовала таковой для женщин, не принимавших никакие эстрогены. Однако, поскольку выборка женщин, которые принимали иные эстрогены, была очень ограничена, то с осторожностью следует принимать комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дасабувиром одновременно с препаратом Анжелик (см. раздел 4.4).

Влияние на лабораторные тесты

Применение половых гормонов может влиять на точность результатов лабораторных тестов, включая биохимические показатели печени, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию протеинов в плазме (например, глобулина, связывающего половые гормоны) и фракции липидов/липопротеинов, на параметры углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Колебания указанных параметров обычно остаются в рамках референсных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона, что связано с его умеренным антиминералокортикоидным эффектом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Анжелик не показан при беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик, препарат следует сразу же отменить. Клинические данные о применении дроспиренона во время беременности отсутствуют. В ходе исследований на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Результаты большинства современных эпидемиологических исследований по непреднамеренному воздействию комбинаций эстрогенов и других прогестагенов на плод не показали наличия тератогенного или токсического действия.

Кормление грудью

Препарат Анжелик не показан к применению в период лактации.

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

Препарат Анжелик не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

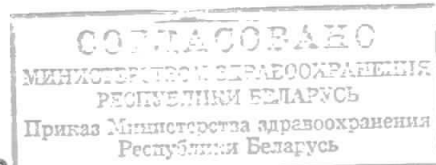
4.8. Нежелательные реакции

В таблице далее представлены нежелательные реакции (НР), классифицированные по системно-органным классам Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения нежелательных реакций определена на основании данных клинических исследований. Нежелательные реакции были зарегистрированы в 7 клинических исследованиях Фазы III (n=2424 женщин). Причинно-следственная связь НР с применением препарата Анжелик считается, по крайней мере, возможной (Э2 1 мг /дозы ДРСП 0.5, 1, 2, или 3 мг). Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись: боль в груди (> 10%), а также, в первые месяцы терапии, кровотечения и кровянистые выделения (> 10%). Нарушения кровотечения, как правило, проходили при непрерывной терапии (см. раздел 5.1). Частота случаев кровотечения сокращается прямо пропорционально продолжительности терапии.

Системно-органный класс	Очень частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Частые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редкие ($< 1/1000$)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия
Нарушения метаболизма и питания		Повышение или снижение веса, потеря аппетита, повышенный аппетит, гиперлипидемия	

НД РБ

5523 - 2016



Системно-органный класс	Очень частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Частые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редкие ($< 1/1000$)
Психические нарушения	Депрессия, эмоциональная неустойчивость, нервозность	Нарушение сна, беспокойство, снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, нарушение концентрации, головокружение	Вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны органа зрения		Расстройство зрения, зрительные нарушения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов		Эмболия, тромбоз вен, гипертензия, мигрень, тромбофлебит, варикоз	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, тошнота, увеличение живота	Желудочно-кишечное расстройство, диарея, запор, рвота, ксеростомия, метеоризм, искажение вкусовых ощущений	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Отклонение показателей функциональной пробы печени	Желчнокаменная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Поражение кожи, угри, выпадение волос, зуд, сыпь, избыточное оволосение, ухудшение состояния волос	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в конечностях, боль в спине, боль в суставах, мышечные судороги	Боль в мышцах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Заболевание мочевыводящих путей, инфекция	

Системно-органный класс	Очень частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Частые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редкие ($< 1/1000$)
		мочевыводящих путей	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Доброкачественная опухоль молочной железы, увеличение молочных желез, увеличение маточных фиброидов, доброкачественная опухоль шейки матки, нарушение менструального цикла, влагалищные выделения	Карцинома молочной железы, гиперплазия эндометрия, доброкачественная опухоль матки, фиброзно-кистозная мастопатия, заболевание матки, нарушение работы яичников, заболевание шейки матки, тазовая боль, вульвовагинальное нарушение, вагинальный кандидоз, вагинит, вагинальная сухость	Воспаление маточной трубы, недержание молока в молочной железе
Общие нарушения и реакции в месте введения	Общая слабость, локализованный отек	Анасарка, боль в груди, дисфория, повышенное потоотделение	Лихорадка

Для описания реакции, а также ее аналогов и родственных состояний используется наиболее подходящий термин MedDRA.

Дополнительная информация по особым группам пациентов

Следующие нежелательные реакции, связь которых с применением препарата Анжелик классифицируется исследователем как «возможная», были зарегистрированы в ходе двух клинических исследований с участием женщин, страдающих гипертензией.

Нарушения метаболизма и питания

Гиперкалиемию.

Нарушения со стороны сердца

Сердечная недостаточность, трепетание предсердий, пролонгирование интервала QT, расширение сердца.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение уровня альдостерона в крови.

В связи с применением препаратов ЗГТ сообщалось о следующих нежелательных реакциях: узловатая эритема, мультиформная эритема, гиперпигментация кожи лица и геморрагический дерматит.

Риск рака молочной железы

Сообщается, что у женщин, находящихся на комбинированной эстроген-прогестагенной терапии более 5 лет, риск развития рака молочной железы повышается в 2 раза. Повышенный риск у пациенток на эстрогенной монотерапии ниже, чем у женщин, принимающих эстрогены в комбинации с прогестагенами. Уровень риска зависит от продолжительности применения препаратов (см. раздел 4.4).

Оценка абсолютного риска развития рака представлена на основе результатов самого крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (исследование WHI), а также крупнейшего мета-анализа проспективных эпидемиологических исследований.

Результаты крупнейшего мета-анализа проспективного эпидемиологического исследования

Оценка дополнительного риска рака молочной железы через 5 лет применения препарата у женщин с индексом массы тела (ИМТ) 27 (кг/м²)

Возраст в начале приема препаратов ЗГТ (годы)	Частота случаев на 1000 пациентов, никогда не принимавших ЗГТ, за 5-летний период (50-54 года)*	Отношение рисков	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ за 5 лет
Эстрогенная ЗГТ			
50	13,3	1,2	2,7
Комбинация эстрогена и прогестагена			
50	13,3	1,6	8,0

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

Примечание: так как фоновая частота случаев рака молочной железы отличается в зависимости от страны ЕС, как и число дополнительных случаев заболевания, количество дополнительных случаев рака молочной железы будет также изменяться пропорционально.

Оценка дополнительного риска рака молочной железы через 10 лет применения препарата у женщин с индексом массы тела (ИМТ) 27 (кг/м²)

Возраст в начале приема препаратов ЗГТ (годы)	Частота случаев на 1000 пациентов, никогда не принимавших ЗГТ, за 5-летний период (50-59 лет)*	Отношение рисков	Дополнительные случаи на 1000 пациентов на ЗГТ за 5 лет
Эстрогенная ЗГТ			

50	26,6	1,3	7,1
Комбинация эстрогена и прогестерона			
50	26,6	1,8	20,8

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

Примечание: так как фоновая частота случаев рака молочной железы отличается в зависимости от страны ЕС, как и число дополнительных случаев заболевания, количество дополнительных случаев рака молочной железы будет также изменяться пропорционально.

Исследования US WHI - дополнительный риск рака молочной железы через 5 лет применения препарата			
Возрастной диапазон (лет)	Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков & 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 пациентов, принимающих ЗГТ, за 5 лет (95% ДИ)
		Только КЛЭ	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
		КЛЭ + МПА эстроген & прогестерон ^b	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

^a Исследование WHI у женщин с удаленной маткой не показало повышенного риска развития рака молочной железы.

^b При ограничении анализа данными женщин, которые до начала исследования не принимали ЗГТ, в течение первых 5 лет терапии повышенного риска не наблюдалось: по прошествии 5 лет риск стал выше, чем у людей, не принимавших ЗГТ.

Риск рака эндометрия

Женщины с не удаленной маткой в период после менопаузы

Риску развития рака эндометрия подвержена примерно каждая 5 из 1000 женщин с не удаленной маткой, не принимающих ЗГТ. Для женщин с не удаленной маткой монотерапия эстрогенами не рекомендована, так как это повышает риск развития рака эндометрии (см. раздел 4.4). В зависимости от продолжительности эстрогенной терапии и дозы эстрогенов, повышение риска рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях варьировалось от 5 до 55 дополнительных случаев на 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестерона к эстрогенной терапии в течение, по крайней мере, 12 дней цикла, позволяет избежать повышенного риска. В исследовании Million Women Study применение комбинированной (последовательной или непрерывной) ЗГТ в течение 5 лет не вызывало увеличения риска рака эндометрия (ОР 1,0 (0,8-1,2)).

Рак яичников

Эстрогенная терапия или эстроген-прогестеронная ЗГТ сопряжена с несколько повышенным риском развития рака яичников (см. раздел 4.4).

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении относительного риска развития рака яичников у женщин, получавших заместительную гормональную терапию, в сравнении с женщинами, никогда не получавшими такое лечение (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56). Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, получавших заместительную гормональную терапию в течение 5 лет, данные результаты составляют 1 дополнительный случай среди 2000 пациенток. Для женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не получавших заместительную гормональную терапию, в течение пятилетнего периода рак яичников диагностировался приблизительно у 2 женщин из 2000.

Риск венозной тромбоэмболии

ЗГТ ассоциирована с 1,3-3-кратно повышенным относительным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или легочной эмболии. Возникновение такого рода явления более вероятно в течение первого года ЗГТ (см. раздел 4.4). Представлены результаты исследований WHI:

Исследования WHI – дополнительный риск ВТЭ за 5 лет терапии			
Возрастной диапазон (лет)	Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков & 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 человек, принимающих ЗГТ
		Только пероральный эстроген ^a	
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Пероральная комбинация эстрогена и прогестерона	
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^a Исследование у женщин с удаленной маткой

Риск ишемической болезни сердца

Риск развития ишемической болезни сердца несколько повышен у женщин в возрасте старше 60 лет, принимающих комбинированную эстроген-прогестеронную ЗГТ (см. раздел 4.4).

Риск ишемического инсульта

Использование эстрогенной монотерапии и эстроген-прогестеронной терапии сопровождается 1,5-кратно повышенным относительным риском ишемического инсульта. ЗГТ не повышает риск геморрагического инсульта.

Такой относительный риск не зависит от возраста пациентки или продолжительности терапии. Однако, поскольку исходный риск тесным образом связан с возрастом, общий риск инсульта у женщин на ЗГТ повышается с возрастом, см. раздел 4.4.

Комбинированные исследования WHI – дополнительный риск ишемического инсульта за 5 лет терапии			
Возрастной диапазон (лет)	Частота случаев на 1000 женщин в группе плацебо за 5 лет	Отношение рисков & 95% ДИ	Дополнительные случаи на 1000 человек, принимающих ЗГТ, за 5 лет (95% ДИ)

50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
---------	---	-----------------	-----------

^a Ишемический и геморрагический инсульты не дифференцировались.

В связи с терапией эстрогенами/прогестагенами сообщалось о других нежелательных реакциях:

- Заболевание желчного пузыря;
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: гиперпигментация кожи лица, мультиформная эритема, узелковая эритема, сосудистая пурпура;
- Возможное слабоумие в возрасте старше 65 лет (см. раздел 4.4).

Сообщение 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by <http://www.rceth.by>

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете собрать больше информации о безопасности данного лекарственного препарата.

4.9. Передозировка

В клинических испытаниях дроспиренон в дозах до 100 мг хорошо переносился. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечение из влагалища. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прогестагены в комбинации с эстрогенами.

Код АТХ: G03FA17.

Эстрадиол

Препарат Анжелик содержит синтетический 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичный эндогенному человеческому эстрадиолу. Используется для компенсации снижения выработки эстрогена у женщин в период менопаузы, облегчая менопаузальные симптомы. Эстрогены предотвращают потерю костной массы после менопаузы или удаления яичников.

Дроспиренон

Дроспиренон (ДРСП) – это синтетический прогестаген.

Так как эстрогены стимулируют рост эндометрия, в отсутствие сдерживающих факторов это может повысить риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление прогестагена снижает, однако не исключает индуцированный эстрогенами риск гиперплазии эндометрия у женщин с неудаленной маткой.

Дроспиренон проявляет альдостерон - антагонистическое действие. Как следствие, ожидается повышенное выведение натрия и воды, а также пониженное выведение калия.

В ходе исследований на животных дроспиренон не проявил эстрогенной, глюкокортикоидной или антиглюкокортикоидной активности.

Информация по клиническим исследованиям

- Облегчение симптомов дефицита эстрогена и кровотечения

Облегчение менопаузальных симптомов наступает в первые несколько недель с момента начала терапии.

Аменорея наблюдалась у 73% женщин в 10-12 месяцы терапии. Межменструальное кровотечение и/или кровянистые выделения из влагалища отмечались у 59% женщин в первые 3 месяца, а также у 27% пациенток в 10-12 месяцы терапии.

- Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогена в менопаузе сопровождается усиленным ремоделированием кости и снижением ее массы. Влияние эстрогена на минеральную плотность кости (МПК) зависит от дозы. Эффективная защита достигается при непрерывной терапии. После отмены ЗГТ темпы снижения редификации костной ткани становятся идентичны показателям у нелеченных женщин.

Данные исследования WHI и исследований с мета - анализом показали, что ЗГТ только эстрогенами или в комбинации с прогестагеном – у здоровых женщин – снижает риск переломов бедра, позвоночника, а также других остеопоротических переломов. ЗГТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой минеральной плотностью кости и/или тяжелым остеопорозом, однако подтверждающие это данные ограничены.

Через 2 года применения препарата Анжелик минеральная плотность кости бедра возрастала на $3,96 \pm 3,15\%$ (среднее значение $\pm$ СО) у пациенток с нарушением остеогенеза и $2,78 \pm 1,89\%$ (среднее значение $\pm$ СО) у женщин без такой проблемы. Процент женщин, у которых сохранилась или увеличилась МПК бедра в ходе лечения, составил 94,4% при нарушении остеогенеза и 96,4% при здоровой кости.

Препарат Анжелик также оказывал действие на МПК поясничного отдела позвоночника. У пациенток с нарушением остеогенеза прирост за 2 года составил $5,61 \pm 3,34\%$ (среднее значение $\pm$ СО), у здоровых женщин – $4,92 \pm 3,02\%$ (среднее значение $\pm$ СО). У 100 % женщин с нарушением остеогенеза в ходе лечения сохранилась или увеличилась МПК поясничного отдела позвоночника. Для женщин без проблем с костями данный показатель составил 96,4%.

- Антиминералокортикоидная активность

Дроспиринон обладает альдостерон-антагонистическими свойствами, что может привести к снижению артериального давления у женщин, страдающих гипертензией. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с гипертензией в период после наступления менопаузы, которые проходили терапию препаратом Анжелик (n=123) в течение 8 недель, отмечалось снижение систолического/диастолического давления (показатели манжеты во время визита по сравнению с исходным уровнем -12/-9 мм. рт. ст.; скорректировано на эффект плацебо -3/-4 мм рт ст; амбулаторное измерение давления через 24 часа по сравнению с исходным уровнем -5/-3 мм рт. ст., скорректировано на эффект плацебо -3/-2 мм рт. ст).

Препарат Анжелик не предназначен для лечения гипертензии. Женщины с гипертензией должны проходить лечение в соответствии с руководствами по лечению гипертензии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дроспиренон

- **Абсорбция**

После перорального применения дроспиренон быстро и полностью абсорбируется. Пиковые сывороточные уровни, составляющие около 21,9 нг/мл, достигаются через 1 час после однократного приема. При многократном приеме максимальная равновесная концентрация 35,9 нг/мл достигается примерно через 10 дней. Абсолютная биодоступность составляет 76-85%. Прием пищи не влияет на биодоступность.

- **Распределение**

После перорального применения сывороточные уровни дроспиренона снижаются в две фазы, характеризующиеся средним периодом полувыведения около 35-39 часов. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) или кортикостероиды (ГСК). Только 3-5% от общих сывороточных концентраций препарата выявляется в виде свободного стероида. Средний кажущийся объем распределения дроспиренона составляет 3,7-4,2 л/кг.

- **Метаболизм**

После перорального введения дроспиренон подвергается интенсивному метаболизму. Основными метаболитами в плазме крови являются кислотные формы дроспиренона, образующиеся путем открытия лактонового кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат, образующийся в результате восстановления и последующего сульфатирования. Оба основных метаболита являются фармакологически неактивными. В незначительном количестве дроспиренон метаболизируется цитохромом CYP 3A4.

- **Выведение**

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет 1,2-1,5 мл/мин/кг, с межсубъектной вариабельностью около 25%. Дроспиренон в неизменной форме выводится в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через кишечник и с мочой, скорость выведения составляет около 1,2-1,4. Период полувыведения метаболитов составляет приблизительно 40 часам.

- **Условия равновесного состояния и линейность**

После ежедневного перорального приема препарата Анжелик концентрации дроспиренона достигают равновесного состояния примерно через 10 дней. Сывороточные уровни дроспиренона аккумулируются с коэффициентом около 2-3 как следствие отношения конечного периода полувыведения и интервала дозирования. В равновесном состоянии средние сывороточные уровни дроспиренона колеблются в диапазоне 14-36 нг/мл. Фармакокинетика дроспиренона дозопропорциональна в интервале дозирования от 1 до 4 мг.

Эстрадиол

- **Абсорбция**

После перорального приема эстрадиол быстро и полностью абсорбируется. При абсорбции и первом прохождении через печень эстрадиол подвергается обширному метаболизму, в результате чего абсолютная биодоступность эстрогена при пероральном приеме снижается до 5% от дозы. Максимальные концентрации около 22 пг/мл были достигнуты через 6-8 часов после однократного перорального введения препарата Анжелик. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола по сравнению с приемом препарата натошак.

- **Распределение**

После перорального приема препарата Анжелик в течение 24 часов наблюдаются лишь постепенно изменяющиеся сывороточные уровни эстрадиола. Ввиду большого пула

циркулирующих сульфатов эстрогенов и глюкуронидов, с одной стороны, и кишечно-печеночной рециркуляции, с другой стороны, конечный период полураспада эстрадиола является составным параметром, зависящим от всех этих процессов, и находится в диапазоне около 13-20 часов после перорального приема.

Эстрадиол неспецифически связывается с сывороточным альбумином и специфически – с ГСПГ. Только 1-2% циркулирующего эстрадиола находится в виде свободного стероида, 40-45% связано с ГСПГ. Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет около 1 л/кг.

- **Метаболизм**

Эстрадиол быстро метаболизируется, и, помимо эстрона и сульфата эстрона, образуется большое количество других метаболитов и конъюгатов. Эстрон и эстриол известны как фармакологически активные метаболиты эстрадиола; в достаточных концентрациях в плазме крови обнаруживается только эстрон. Уровни эстрона в сыворотке примерно в 6 раз выше уровней эстрадиола. Сывороточные концентрации конъюгатов эстрона примерно в 26 раз выше соответствующих концентраций свободного эстрона.

- **Выведение**

Метаболический клиренс составляет примерно 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся с мочой и желчью, период полувыведения составляет около 1 суток.

- **Условия равновесного состояния**

После ежедневного перорального приема препарата Анжелик концентрации эстрадиола достигают равновесного состояния через 5 дней. Сывороточные концентрации эстрадиола повышаются примерно в 2 раза. При пероральном приеме эстрадиол индуцирует образование ГСПГ, что влияет на распределение в отношении сывороточных белков, вызывая увеличение ГСПГ-связанной фракции и снижение альбумин-связанной и несвязанной фракции. Это указывает на нелинейность фармакокинетики эстрадиола после приема препарата Анжелик. При интервале дозирования 24 часа средние равновесные концентрации эстрадиола колеблются в диапазоне 20-43 пг/мл. Фармакокинетика эстрадиола дозопропорциональна при дозах 1 и 2 мг.

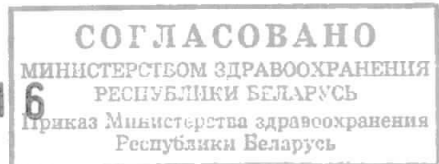
Особые категории пациентов

- **Печеночная недостаточность**

Фармакокинетика разовой пероральной дозы ДРСП 3 мг в комбинации с эстрадиолом 1 мг (E2) оценивалась у 10 женщин с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд Пью) и 10 здоровых женщин, подобранных по возрасту, массе тела и наличию/отсутствию привычки курения. На фазах абсорбции/распределения средние профили концентрации ДРСП в сыворотке были сопоставимы в обеих группах с одинаковыми значениями $C_{\max}$ и $t_{\max}$. Это позволяет предположить, что печеночная недостаточность не влияет на скорость абсорбции. В группе с умеренной печеночной недостаточностью средний конечный период полувыведения был примерно в 1,8 раз выше, чем в группе женщин с нормальной печеночной функцией. Кроме того, у женщин с печеночной недостаточностью наблюдалось примерно 50-процентное снижение кажущегося объема распределения.

- **Почечная недостаточность**

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику ДРСП (3 мг в сутки на протяжении 14 дней) изучалось у женщин с нормальной почечной функцией, а также легкой и умеренной почечной недостаточностью. При равновесном состоянии сывороточные уровни ДРСП в группе с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина CL_{Cr} , 50-80 мл/мин) были сопоставимы с показателями у женщин с нормальной функцией почек (CL_{Cr} , > 80 мл/мин).



Сывороточные уровни ДРСП в группе с умеренной почечной недостаточностью (CL_{cr}, 30-50 мл/мин) были в среднем на 37% выше, чем в группе с нормальной почечной функцией. Линейный регрессионный анализ значений AUC ДРСП (0-24 часов) по отношению к клиренсу креатинина выявил 3,5-процентное увеличение с сокращением клиренса креатинина на 10 мл/мин. Считают, что это незначительное повышение не является клинически значимым.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показали ожидаемые эстрогенный и гестагенный эффекты эстрадиола и дроспиренона.

Данные доклинических исследований, значимые для медицинских работников, помимо тех, которые уже были включены в другие разделы краткой характеристики препарата, отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат
крахмал кукурузный
крахмал кукурузный прежелатинизированный
повидон K25
магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза
макрогол 6000
тальк
титана диоксид E171
краситель железа оксид красный E172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

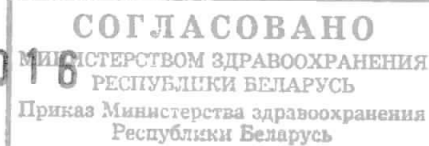
6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги.

1 блистер вместе с кармашком для ношения блистера и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Нет специальных требований.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия
Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.
Тел: + 375 (17) 239-54-20, факс: + 375 (17) 336-12-36

Условия отпуска из аптек

По рецепту.