ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лея®

Регистрационный номер: ЛП-003298.

Торговое наименование: Лея®.

Группировочное наименование: дроспиренон + этинилэстрадиол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

24 таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит: *действующие вещества:* дроспиренон – 3,000 мг, этинилэстрадиол – 0,020 мг; *вспомогательные вещества: ядро:* лактозы моногидрат – 68,180 мг, полакрилин калия – 4,000 мг, повидон-К30 – 4,000 мг, магния стеарат – 0,800 мг; *пленочная оболочка:* Опадрай II Розовый 85F34048 (макрогол 3350 – 0,404 мг, титана диоксид – 0,496 мг, поливиниловый спирт – 0,800 мг, тальк – 0,296 мг, краситель железа оксид красный – 0,0036 мг, краситель железа оксид желтый – 0,0004 мг) – 2,000 мг.

4 таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой (плацебо)

Каждая таблетка содержит: *действующие вещества:* не содержит; *вспомогательные вещества: ядро:* лактозы моногидрат – 73,400 мг, полакрилин калия – 1,600 мг, повидон-К30 – 4,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,200 мг, магния стеарат – 0,800 мг; *пленочная оболочка:* Опадрай II Белый 85F18422 (макрогол 3350 – 0,800 мг, титана диоксид – 0,500 мг, поливиниловый спирт – 0,404 мг, тальк – 0,296 мг) – 2,000 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетки плацебо: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).

Код АТХ: G03AA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Лея® – комбинированное гормональное контрацептивное средство с

129621

антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием.

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции и изменения в эндометрии.

При правильном применении индекс Перля (число беременностей на 100 женщин в год) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих КОК, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, что снижает риск развития анемии.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Лея®, обладает слабым антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром (ПМС). Показана клиническая эффективность препарата Лея® в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос (себореи). Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности.

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови, равная около 38 нг/мл, достигается примерно через 1-2 ч. Биодоступность составляет 76-85 %. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После приема внутрь наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме крови, с периодам полувыведения, соответственно, 1,6±0,7 ч и 27±7,5 ч. Дроспиренон связывается с альбумином плазмы крови и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Только 3-5 % от общей концентрации вещества в плазме крови присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет 3,7 ± 1,2 л/кг.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона. Дроспиренон также является субстратом для окислительного метаболизма, катализируемого изоферментом P450 CYP3A4.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет 1,5 ± 0,2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон выводится только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся через кишечник и почками в соотношении примерно 1,2 : 1,4. Период полувыведения при выведении метаболитов почками и через кишечник составляет примерно 40 ч.

Равновесная концентрация

Во время циклового приема максимальная равновесная концентрация дроспиренона в плазме крови достигается между 7 и 14 днем приема препарата и составляет приблизительно 70 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением периода полувыведения в терминальной фазе и интервала дозирования.

Особые группы пациенток

Пациентки с почечной недостаточностью

Равновесные концентрации дроспиренона в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) были сравнимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) концентрация дроспиренона в плазме крови была в среднем на 37 % выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносилось во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на

концентрацию калия в плазме крови. Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Пациентки с печеночной недостаточностью

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью). Фармакокинетика дроспиренона не изучалась у пациенток с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема внутрь достигается через 1-2 ч и составляет около 88-100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма первого пассажа составляет приблизительно 60 %. Сопутствующий прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25 % обследованных женщин, у остальных подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается двухфазно, терминальная фаза характеризуется периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 ч. Этинилэстрадиол в значительной степени, но неспецифически связывается с альбумином плазмы крови (примерно 98,5 %) и вызывает возрастание концентрации ГСПГ в плазме крови. Кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается значительному первичному метаболизму в кишечнике и печени. Этинилэстрадиол и его окислительные метаболиты первично конъюгированы с глюкуронидами или сульфатом. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4 : 6. Период полувыведения составляет примерно 24 часа.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла приема препарата, причем концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,5-2,3 раза.

Показания к применению

- Контрацепция.
- Контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести.
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

Противопоказания

Прием препарата Лея® противопоказан при наличии следующих заболеваний/состояний/факторов риска:

- Венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе.
- Артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт, продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемию, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие выраженного или множественных факторов риска ВТЭ или АТЭ (см. раздел «Особые указания») или наличие одного из таких серьезных факторов риска, как:

  - сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
  - неконтролируемая артериальная гипертензия;
  - тяжелая дислипопротеинемия.
- Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма.
- Печеночная недостаточность, острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени).
- Наличие опухолей печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе половых органов и молочной железы, или подозрение на них.
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе.
- Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

129621

- Гиперчувствительность к дроспиренону, этинилэстрадиолу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата.
- Беременность, в том числе предполагаемая.
- Период грудного вскармливания.
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени или острая почечная недостаточность.
- Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир или комбинацию этих веществ.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат).

В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения препарата, прием препарата следует немедленно прекратить.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний или факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе препарата Лея®, в каждом случае индивидуально:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте до 50 лет у кого-либо из ближайших родственников, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень, неосложненные пороки клапанов сердца, нарушение сердечного ритма;
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, а также флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, гестационный герпес, хорея

Сиденгама);

- послеродовый период;
- эпилепсия;
- депрессия.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Прием препарата Лея® противопоказан во время беременности. В случае диагностирования беременности на фоне приема препарата Лея®, следует немедленно прекратить его прием. Многочисленные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавших половые гормоны до беременности, ни наличия тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Период грудного вскармливания

Прием препарата Лея®, как и других КОК, может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение препарата противопоказано до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко и оказывать влияние на здоровье ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат Лея® следует принимать внутрь по 1 таблетке в сутки, ежедневно без перерыва в течение 28 дней, примерно в одно и тоже время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на упаковке блистера. Прием таблеток из следующей упаковки начинается на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение «отмены» (менструальноподобное кровотечение) начинается, как правило, на 2-3 день после начала приема не содержащих гормонов таблеток плацебо (белых) и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Прием таблеток из новой упаковки следует начинать в один и тот же день недели, соответственно кровотечение «отмены» будет каждый месяц примерно в одни и те же дни каждого месяца.

Как принимать препарат Лея®

Начало приема препарата (никакой гормональный контрацептив в предыдущем месяце не применялся)

Прием препарата Лея® начинается в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток из первой

упаковки.

При переходе с других комбинированных контрацептивных препаратов (КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Предпочтительно начинать прием препарата Лея® на следующий день после приема последней таблетки, содержащей гормоны из предыдущей упаковки контрацептива, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку в упаковке) или после приема последней таблетки без гормонов (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Лея® следует начинать в день удаления вагинального кольца или контрацептивного пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с внутриматочной терапевтической системы с высвобождением гестагенов)

Перейти с «мини-пили» на препарат Лея® можно в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день удаления, с инъекционной формы – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых 7 дней приема таблеток необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции (например, презерватив).

После аборта, в том числе самопроизвольного, в I триместре беременности

Начинать прием препарата Лея® можно сразу же – в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

После родов или прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во II триместре

Начинать прием препарата Лея® следует не ранее 21-28 дня после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или сразу после прерывания беременности (в том числе самопроизвольного) во II триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если половой контакт имел место до начала приема препарата Лея®, должна быть исключена беременность.

Прием пропущенных таблеток

Пропуск таблеток плацебо (белых) можно игнорировать. Тем не менее их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема таблеток плацебо (белых). Следующие рекомендации относятся только к пропуску таблеток, содержащих гормоны (розовых):

- если опоздание в приеме препарата составило **менее 24 часов**, контрацептивная

129621

защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а последующие таблетки нужно принимать в обычное время;

- если опоздание в приеме таблеток составило **более 24 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема таблеток плацебо (белых), тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней (рекомендуемый интервал приема таблеток плацебо (белых) составляет 4 дня);
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

Таким образом, если опоздание в приеме таблеток, содержащих гормоны (розовых), составило более 24 часов, можно рекомендовать следующее:

С 1-го по 7-ой день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учесть возможность наступления беременности.

С 8-го по 14-ый день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки следует принимать в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток, необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

С 15-го по 24-ый день

Риск снижения надежности контрацепции неизбежен из-за приближающейся фазы приема таблеток плацебо (белых). Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом, если в 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае ей необходимо

129621

использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1 вариант

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки, содержащие гормоны (розовые) в упаковке. Четыре таблетки плацебо (белые) следует выбросить и незамедлительно начинать прием таблеток из следующей упаковки. Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончатся таблетки, содержащие гормоны (розовые), во второй упаковке, но могут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.

2 вариант

Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв не более 4 дней, включая дни пропуска таблеток, и затем начинать прием таблеток из новой упаковки. Если женщина пропускала таблетки, содержащие гормоны (розовые), и во время приема таблеток плацебо (белых) кровотечения «отмены» не наступило, необходимо исключить беременность.

Допускается прием не более 2-х таблеток препарата в течение 1 суток!

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры.

Если в течение 4 часов после приема таблетки, содержащей гормоны (розовые), возникнет рвота, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, следует принять дополнительную таблетку, содержащую гормоны (розовую), из другой упаковки.

Изменение дня начала кровотечения «отмены»

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки, пропустив таблетки плацебо (белые) из текущей упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, пока не закончатся таблетки, содержащие гормоны (розовые), из второй упаковки. На фоне приема таблеток из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» маточные кровотечения. Регулярный прием препарата Лея® возобновляется после окончания фазы приема таблеток плацебо (белых).

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой

день недели, женщине следует сократить следующую фазу приема таблеток плацебо (белых) на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения «отмены» и в дальнейшем будут «мажущие» кровянистые выделения и «прорывные» кровотечения во время приема второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Прекращение приема препарата

Прием препарата Лея® можно прекратить в любое время. Если женщина не планирует беременность, следует позаботиться о других методах контрацепции. Если планируется беременность, следует просто прекратить прием препарата и подождать естественного менструального кровотечения.

Применение препарата в особых клинических группах

У девочек-подростков до 18 лет

Применение препарата Лея® показано только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной возрастной группы.

Пожилой возраст

Не применимо. Применение препарата Лея® не показано после наступления менопаузы.

При нарушениях функции почек

Применение препарата Лея® у пациенток с острой почечной недостаточностью или почечной недостаточностью тяжелой степени противопоказано.

При нарушениях функции печени

Препарат Лея® противопоказан у пациенток с острыми и тяжелыми заболеваниями печени до нормализации показателей функциональных проб печени.

Побочное действие

Сообщалось о следующих наиболее распространенных нежелательных реакциях у женщин, применяющих комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол по показаниям «Контрацепция» и «Контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести»: тошнота, боль в молочной железе, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Данные нежелательные реакции встречались более чем у 3% женщин. У пациенток, применяющих комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол по показанию «Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома» сообщалось о следующих наиболее распространенных нежелательных реакциях (более чем у 10% женщин): тошнота, боль в молочной железе, нерегулярные маточные кровотечения.

Серьезными нежелательными реакциями являются АТЭ и ВТЭ.

129621

Нежелательные реакции, возможные при применении комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), частота неизвестна (частоту возникновения на основании имеющихся данных установить невозможно).

Системно-органный класс	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Инфекционные и паразитарные заболевания			Кандидоз	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия Тромбоцитемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергическая реакция	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Повышение аппетита Анорексия Гиперкалиемия Гипонатриемия	
Нарушения психики	Эмоциональная лабильность	Нервозность Сонливость Депрессия	Аноргазмия Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Парестезия	Вертиго Тремор	
Нарушения со стороны органа зрения			Конъюнктивит Сухость слизистой оболочки глаз Нарушения зрения	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов		Варикозное расширение вен Повышение артериального давления Мигрень	Флебит Носовое кровотечение Обморок ВТЭ АТЭ	

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе Рвота Диспепсия Метеоризм Гастрит Диарея	Вздутие живота Чувство тяжести в животе Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы Кандидоз полости рта Запор Сухость слизистой оболочки полости рта Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Дискинезия желчевыводящих путей Холецистит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Зуд Сыпь	Хлоазма Экзема Алопеция Дерматит угревой Сухость кожи Узловатая эритема Гипертрихоз Стрии Контактный дерматит Фотодерматит Кожный узелок Нарушения со стороны кожи	Многоформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине Боль в конечности Мышечные судороги		

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Боль в молочной железе Метроррагия* Отсутствие менструальноподобного кровотечения	Вагинальный кандидоз Боль в области малого таза Увеличение молочных желез Фиброзно-кистозные образования в молочной железе Кровянистые выделения/кровотечение из половых путей* Выделения из половых путей «Приливы» с ощущением жара Вагинит Болезненное менструальноподобное кровотечение Скудное менструальноподобное кровотечение Обильное менструальноподобное кровотечение Сухость слизистой оболочки влагалища Патологические результаты теста по Папаниколау	Диспареуния Вульвовагинит Посткоитальное кровотечение Кровотечение «отмены» Киста молочной железы Гиперплазия молочной железы Новообразование в молочной железе Полип шейки матки Атрофия эндометрия Киста яичника Увеличение матки	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения Усиленное потоотделение Отеки (генерализованная отечность, периферические отеки, отек лица)	Недомогание	
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Снижение массы тела	

* частота нерегулярных кровотечений уменьшается по мере увеличения длительности приема комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол

Дополнительную информацию о ВТЭ и АТЭ, мигрени, раке молочной железы (РМЖ) и фокальной нодулярной гиперплазии печени см. также в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

Дополнительная информация:

129621

Ниже перечислены серьезные нежелательные реакции, встречающиеся у женщин на фоне приема КОК:

Опухоли

- Частота диагностирования РМЖ у женщин, принимающих КОК, несколько повышена. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов РМЖ у женщин, принимающих КОК, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния

- Гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита во время приема КОК).
- Повышение артериального давления.
- Состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КОК, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; холелитиаз; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; гестационный герпес; снижение слуха, связанное с отосклерозом.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы.
- Нарушения функции печени.
- Болезнь Крона, язвенный колит.
- Хлоазма.

Взаимодействие

Взаимодействие КОК с другими лекарственными препаратами (индукторами ферментов) может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Данные о передозировке препарата Лея® отсутствуют.

Симптомы: тошнота, рвота, у девочек-подростков при случайном приеме – кровянистые выделения из влагалища до наступления менархе.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней совместного применения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может сохраняться в течение 4 недель.

Краткосрочная терапия

Женщинам, которые получают лечение такими препаратами в дополнение к препарату Лея®, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной негормональный метод контрацепции. Барьерный метод контрацепции следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов, а также в течение 28 дней после их отмены. Если применение препарата-индуктора микросомальных ферментов печени необходимо продолжить после того как закончен прием таблеток, содержащих гормоны (розовых), следует пропустить прием таблеток плацебо (белых) и начинать прием таблеток препарата Лея® из новой упаковки.

Долгосрочная терапия

Женщинам, длительно принимающим препараты–индукторы микросомальных ферментов печени, рекомендуется использовать другой надежный негормональный метод контрацепции.

- Вещества, увеличивающие клиренс КОК (ослабляющие эффективность путем индукции ферментов):

фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, бозентан, лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции (ритонавир, невирапин и эфавиренз) и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный.

- Вещества с различным влиянием на клиренс КОК

При совместном применении с комбинацией дроспиренон+этинилэстрадиол многие ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С и ненуклиозидные ингибиторы обратной

транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию эстрогена или прогестагена в плазме крови. В некоторых случаях такое влияние может быть клинически значимо.

- Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные антимикотики (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать плазменные концентрации эстрогена или прогестагена, или их обоих.

Было показано, что эторикоксиб в дозах 60 и 120 мг/сутки при совместном приеме с КОК, содержащими 0,035 мг этинилэстрадиола, повышает концентрацию этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

Влияние комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол на другие лекарственные препараты

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

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

На основании исследований взаимодействия *in vivo* у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркерных субстратов, можно заключить, что клинически значимое влияние 3 мг дроспиренона на метаболизм лекарственных препаратов, опосредованный ферментами цитохрома P450, маловероятно.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также необратимым ингибитором CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В клинических исследованиях назначение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо повышению или приводило лишь к слабому повышению концентраций субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), в то время как плазменные концентрации субстратов CYP1A2 могут возрастать слабо (например, теофиллин) или умеренно (например, мелатонин и тизанидин).

Фармакодинамические взаимодействия

Было показано, что совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир, дасабувир или их комбинацию, ассоциируется с повышением концентрации АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы у

здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин (см. раздел «Противопоказания»).

Другие формы взаимодействия

У пациенток с ненарушенной функцией почек сочетанное применение дроспиренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или нестероидных противовоспалительных препаратов не оказывает значимого эффекта на концентрацию калия в плазме крови. Тем не менее, сочетанное применение комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не изучено. В таких случаях концентрацию калия в плазме крови необходимо контролировать в течение первого цикла приема препарата (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до начала приема препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих заболеваний/состояний/факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом для решения вопроса о прекращении применения препарата.

Риск развития ВТЭ и АТЭ

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания и состояния регистрируются редко. Повышенный риск развития ВТЭ, связываемый с применением КОК, обусловлен наличием в его составе эстрогена. Лекарственные препараты, содержащие в качестве прогестагенного компонента левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, связаны с самым низким риском ВТЭ. При применении других КОК, таких как комбинация дроспиренон+этинилэстрадиол, риск развития ВТЭ в 2 раза выше. Выбор в пользу КОК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом данного контрацептива, влияние препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск отмечается и при возобновлении применения КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Повышенный риск развития ВТЭ присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

ВТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся в виде ТГВ и/или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при применении КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза.

Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или по ходу вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов в пораженной нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более часто встречающихся и менее тяжелых состояний/заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

АТЭ может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, сильная или продолжительная головная боль без видимой причины, одно- или двухсторонняя потеря зрения, проблемы с речью и пониманием, внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений, внезапная потеря сознания или обморок с судорожным приступом или без судорог. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и незначительная синюшность конечностей, «острый» живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди или за грудиной с иррадиацией в спину, челюсть, верхнюю конечность, область эпигастрия, холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка, учащенное или нерегулярное сердцебиение.

АТЭ может оказаться жизнеугрожающей или привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой степенью выраженности одного из факторов следует рассматривать возможность их взаимного усиления. В

129621

подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. В этом случае прием комбинации дроспиренон+этинилэстрадиол противопоказан.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии или цереброваскулярных нарушений повышается:

- с возрастом;
- у курящих женщин (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно в возрасте старше 35 лет);
- при наличии семейного анамнеза (например, ВТЭ или АТЭ у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет);
- в случае наследственной или приобретенной предрасположенности к тромбозам или тромбоэмболиям, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- при ожирении (ИМТ более 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- в случае длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или в области таза, или обширной травмы; в этих случаях следует прекратить применение КОК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и возобновлять прием не ранее чем через 2 недели после полного восстановления мобильности женщины.

Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) также может являться фактором риска развития ВТЭ, особенно при наличии других факторов риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени (что может предшествовать цереброваскулярным

129621

нарушениям) на фоне приема КОК является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, относятся: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения пользы и риска следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния и заболевания может уменьшить связанный с ними риск тромбоза.

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития РШМ при длительном применении КОК. Однако связь РШМ с приемом КОК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции, большее количество половых партнеров).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ), диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что РМЖ отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение количества случаев РМЖ у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших его недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики РМЖ у женщин, применяющих КОК (у них диагностируются более ранние клинические формы РМЖ, чем у женщин, не принимавших КОК), биологическим действием КОК или сочетанием обоих этих факторов.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Снижение настроения и депрессия

129621

Снижение настроения и депрессия являются общеизвестными нежелательными реакциями при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезной и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать обратиться к врачу в случае изменения настроения и появления симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема препарата.

Другие состояния

Дроспиренон является антагонистом альдостерона, обладающим калийсберегающими свойствами. В большинстве случаев не должно наблюдаться повышения концентрации калия в плазме крови. В клинических исследованиях у некоторых пациенток с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов концентрация калия в плазме крови во время приема дроспиренона незначительно повышалась. Поэтому необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови в течение первого цикла приема препарата у пациенток с почечной недостаточностью и при изначальной концентрации калия на верхней границе нормы, особенно при сопутствующем приеме калийсберегающих препаратов.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) во время приема КОК возможно повышение риска развития панкреатита.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение АД отмечалось редко. Тем не менее, если на фоне применения КОК развивается стойкое клинически значимое повышение АД, прием КОК следует прекратить и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама; гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи, развившейся впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

129621

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, у пациенток с сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КОК, как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется. Тем не менее, пациентки с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Влияние на показатели функции печени

При проведении клинических исследований с участием пациенток, получающих курс терапии для лечения вирусного гепатита С (комбинацию лекарственных препаратов, содержащих омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без рибавирина) повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы было зарегистрировано чаще у пациенток, применяющих этинилэстрадиолсодержащие КОК.

В случае необходимости проведения курса терапии данной комбинацией препаратов пациентка, применяющая комбинацию дроспиренон+этинилэстрадиол, должна быть переведена на альтернативные методы контрацепции (негормональные или контрацептивы, содержащие только гестаген) до начала лечения. Возобновить прием комбинации дроспиренон+ этинилэстрадиол можно не раньше, чем через 2 недели после окончания курса терапии противовирусными препаратами.

Лабораторные тесты

Применение таких препаратов как дроспиренон+этинилэстрадиол, может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, концентрацию транспортных протеинов в плазме (например, транскортина, фракции липидов/липопротеинов, параметры углеводного метаболизма, коагуляции и фибринолиза). Эти изменения, как правило, остаются в пределах нормальных физиологических значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным действием.

Снижение эффективности

Эффективность КОК может быть снижена в следующих случаях: в случае пропуска таблеток, содержащих гормоны; желудочно-кишечных расстройств или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на характер кровотечения

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие»

кровянистые выделения и/или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла приема препарата.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток, содержащих гормоны, может не развиться кровотечение «отмены». Если препарат принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если режим приема препарата нарушался, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения его приема должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Лея® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни и семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, определение ИМТ) и гинекологическое обследование с обязательным обследованием молочных желез и цитологическим исследованием эпителия шейки матки, исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Необходимо помнить, что препарат не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияния препарата Лея® на возможность управлять транспортными средствами и механизмами не установлено.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,02 мг.

По 24 содержащих гормоны (розовых) таблетки вместе с 4 таблетками плацебо (белыми) в блистере из ПВХ/ПВДХ/Алю. По 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с кармашком для ношения блистера и инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

129621

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», Россия.

Производитель

Синдеа Фарма С.Л., Испания.

Полигоно Индастриал Эмилиано Ревилья Санс, Авенида де Агреда, 31, Ольвега 42110, Сория.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Санофи Россия», Россия.

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00.

Факс: +7 (495) 721-14-11.

Руководитель Регуляторного
Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 ФГБУ НЦЭСМП

129621