МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Цикло-Прогинова

Набор таблеток, покрытых оболочкой, 0,5 мг + 2 мг и 2 мг

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» _____ 100222 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Код АТХ G03AA06	**Код АТХ:** G03FB01
Фармакологические свойства **Фармакодинамика** Препарат Цикло-Прогинова содержит эстроген — эстрадиола валерат, который в организме человека расщепляется до 17β-эстрадиола, идентичного эндогенному человеческому эстрадиолу. Компонент норгестрел представляет собой синтетический прогестаген. Благодаря составу и циклической схеме приема препарата Цикло-Прогинова (прием только эстрогена в течение 11 дней, затем — комбинации эстрогена и прогестагена в течение 10 дней, и, наконец, 7-дневный перерыв в терапии), у женщин с	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Препарат Цикло-Прогинова содержит эстроген — эстрадиола валерат, который в организме человека расщепляется до 17β-эстрадиола, идентичного эндогенному человеческому эстрадиолу. Компонент норгестрел представляет собой синтетический прогестаген. Благодаря составу и циклической схеме приема препарата Цикло-Прогинова (прием только эстрогена в течение 11 дней, затем комбинации эстрогена и прогестагена в течение 10 дней, и, наконец, 7-дневный перерыв в терапии), у женщин с интактной

неудаленной маткой при регулярном приеме препарата устанавливается менструальный цикл. На фоне приема препарата Цикло-Прогинова не происходит подавления овуляции и практически не изменяется выработка гормонов в самом организме. Препарат может применяться женщинами репродуктивного возраста для регуляции менструального цикла, а также женщинами в перименопаузе для лечения нерегулярных маточных кровотечений. Во время климактерического периода снижение и, наконец, прекращение секреции эстрадиола яичниками может привести к нестабильности терморегуляции, вызывать «приливы», ассоциированные с нарушениями сна и чрезмерным потоотделением, а также привести к урогенитальной атрофии с такими симптомами, как сухость слизистой влагалища, болезненность при половом акте и недержание мочи. Менее специфичными, но часто упоминаемыми как часть климактерического синдрома являются такие симптомы, как жалобы на стенокардию, ощущение сердцебиения, возбудимость, нервозность, упадок сил и снижение способности сконцентрироваться, забывчивость, снижение либидо, а также боль в мышцах и суставах. У женщин в периоде постменопаузы назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) облегчает многие из перечисленных	маткой при регулярном приеме препарата устанавливается менструальный цикл. На фоне приема препарата Цикло-Прогинова не происходит подавления овуляции и практически не изменяется выработка гормонов в самом организме. Препарат может применяться женщинами репродуктивного возраста для регуляции менструального цикла, а также женщинами в перименопаузе для лечения нерегулярных маточных кровотечений. Во время климактерического периода снижение и, наконец, прекращение секреции эстрадиола яичниками может привести к нестабильности терморегуляции, вызывать «приливы», ассоциированные с нарушениями сна и чрезмерным потоотделением, а также привести к урогенитальной атрофии с такими симптомами, как сухость слизистой влагалища, болезненность при половом акте и недержание мочи. Менее специфичными, но часто упоминаемыми как часть климактерического синдрома являются такие симптомы, как жалобы на стенокардию, ощущение сердцебиения, возбудимость, нервозность, упадок сил и снижение способности сконцентрироваться, забывчивость, снижение либидо, а также боль в мышцах и суставах. У женщин в периоде постменопаузы назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) облегчает многие из перечисленных симптомов дефицита эстрадиола.

симптомов дефицита эстрадиола. Назначение препарата для ЗГТ с необходимой дозой эстрогена, подобного препарату Цикло-Прогинова, в период постменопаузы снижает костную резорбцию и замедляет или останавливает потерю костной массы. Было продемонстрировано, что длительное применение препаратов для ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сопоставимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы (последней менструации). Свидетельства того, что ЗГТ приводит к восстановлению костной массы до предклимактерического уровня, отсутствуют. ЗГТ также оказывает благоприятное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, а также может замедлить процесс образования морщин. ЗГТ изменяет липидный профиль. Назначение препаратов для ЗГТ ведет к снижению уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также повышению уровня триглицеридов. Добавление прогестагена (как в препарате Цикло-Прогинова) может в некоторой степени препятствовать воздействию на	Назначение препарата для ЗГТ с необходимой дозой эстрогена, подобного препарату Цикло-Прогинова, в период постменопаузы снижает костную резорбцию и замедляет или останавливает потерю костной массы. Было продемонстрировано, что длительное применение препаратов для ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сопоставимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы (последней менструации). Свидетельства того, что ЗГТ приводит к восстановлению костной массы до предклимактерического уровня, отсутствуют. ЗГТ также оказывает благоприятное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, а также может замедлить процесс образования морщин. ЗГТ изменяет липидный профиль. Назначение препаратов для ЗГТ ведет к снижению уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также повышению уровня триглицеридов. Добавление прогестагена (как в препарате Цикло-Прогинова) может в некоторой степени препятствовать воздействию на метаболизм.

метаболизм. Добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии по крайней мере в течение 10 дней за цикл (как в препарате Цикло-Прогинова) у женщин с интактной маткой снижает риск развития гиперплазии эндометрия и связанный с ним риск развития аденокарциномы эндометрия. Было продемонстрировано, что добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии не влияет на эффективность эстрогена в отношении его утвержденных показаний к применению. Наблюдательные исследования и исследование конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) вместе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), проведенное WHI (Women's Health Initiative — Инициатива во имя здоровья женщин), свидетельствуют о снижении заболеваемости раком толстой кишки у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. В исследовании WHI при монотерапии эстрогенами с использованием ККЭ снижения данного риска не наблюдалось. Неизвестно, распространяются ли полученные данные также и на другие препараты для ЗГТ. **Фармакокинетика** ***Эстрадиола валерат*** Абсорбция После приема внутрь эстрадиола валерат	Добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии по крайней мере в течение 10 дней за цикл (как в препарате Цикло-Прогинова) у женщин с интактной маткой снижает риск развития гиперплазии эндометрия и связанный с ним риск развития аденокарциномы эндометрия. Было продемонстрировано, что добавление прогестагена к эстроген-заместительной терапии не влияет на эффективность эстрогена в отношении его утвержденных показаний к применению. Наблюдательные исследования и исследование конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) вместе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), проведенное WHI (Women's Health Initiative — Инициатива во имя здоровья женщин), свидетельствуют о снижении заболеваемости раком толстой кишки у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. В исследовании WHI при монотерапии эстрогенами с использованием ККЭ снижения данного риска не наблюдалось. Неизвестно, распространяются ли полученные данные также и на другие препараты для ЗГТ. **Фармакокинетика** ***Эстрадиола валерат*** Абсорбция После приема внутрь эстрадиола валерат абсорбируется быстро и полностью. В

абсорбируется быстро и полностью. В процессе абсорбции и первого пассажа через печень стероидный эфир расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. В то же самое время эстрадиол в значительной степени подвергается дальнейшему экстенсивному метаболизму, например, до эстрона, эстриола и эстрона сульфата. После перорального приема эстрадиола валерата биодоступность эстрадиола составляет лишь около 3%. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.	процессе абсорбции и первого пассажа через печень стероидный эфир расщепляется на эстрадиол и валериановую кислоту. В то же самое время эстрадиол в значительной степени подвергается дальнейшему экстенсивному метаболизму, например, до эстрона, эстриола и эстрона сульфата. После перорального приема эстрадиола валерата биодоступность эстрадиола составляет лишь около 3%. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.
Распределение	Распределение
Максимальная концентрация эстрадиола в плазме, составляющая приблизительно 30 пг/мл, обычно достигается через 4-9 часов после приема таблетки. Через 24 часа после приема таблетки концентрация эстрадиола в плазме снижается до концентрации, примерно равной 15 пг/мл. Эстрадиол связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В то же время, связывание с ГСПГ происходит в более низкой степени, чем наблюдаемое для левоноргестрела (ЛНГ). Доля несвязанного эстрадиола в плазме составляет около 1-1,5%, а доля эстрадиола, связанного с ГСПГ, — 30-40%.	Максимальная концентрация эстрадиола в плазме, составляющая приблизительно 30 пг/мл, обычно достигается через 4-9 часов после приема таблетки. Через 24 часа после приема таблетки концентрация эстрадиола в плазме снижается до концентрации, примерно равной 15 пг/мл. Эстрадиол связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В то же время связывание с ГСПГ происходит в более низкой степени, чем наблюдаемое для левоноргестрела (ЛНГ). Доля несвязанного эстрадиола в плазме составляет около 1-1,5%, а доля эстрадиола, связанного с ГСПГ, — 30-40%.
Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет	Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет приблизительно 1 л/кг.

приблизительно 1 л/кг. Метаболизм После эфирного расщепления экзогенно введенного эстрадиола валерата метаболизм лекарственного вещества проходит теми же путями биотрансформации, что и эндогенный эстрадиол. Эстрадиол главным образом метаболизируется в печени, но также внепеченочно, например, в кишечнике, почках, скелетной мускулатуре и органах-мишенях. Эти процессы включают образование эстрона, эстриола, катехолэстрогенов и их конъюгатов — сульфатов и глюкуронидов, которые обладают значительно меньшими эстрогенными свойствами или даже не имеют их. Выведение Общий клиренс эстрадиола из плазмы после однократного внутривенного введения показывает высокую изменчивость в диапазоне 10-30 мл/мин/кг. Некоторая часть метаболитов эстрадиола экскретируется с желчью и подвергается так называемой кишечно-печеночно рециркуляции. В конечном счете, метаболиты эстрадиола главным образом выводятся в виде сульфатов и глюкуронидов почками. Равновесное состояние Концентрация эстрадиола в плазме после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения однократной дозы. В среднем концентрация эстрадиола	Метаболизм После эфирного расщепления экзогенно введенного эстрадиола валерата метаболизм лекарственного вещества проходит теми же путями биотрансформации, что и эндогенный эстрадиол. Эстрадиол главным образом метаболизируется в печени, но также внепеченочно, например, в кишечнике, почках, скелетной мускулатуре и органах-мишенях. Эти процессы включают образование эстрона, эстриола, катехолэстрогенов и их конъюгатов — сульфатов и глюкуронидов, которые обладают значительно меньшими эстрогенными свойствами или даже не имеют их. Выведение Общий клиренс эстрадиола из плазмы после однократного внутривенного введения показывает высокую изменчивость в диапазоне 10-30 мл/мин/кг. Некоторая часть метаболитов эстрадиола экскретируется с желчью и подвергается так называемой кишечно-печеночно рециркуляции. В конечном счете метаболиты эстрадиола главным образом выводятся в виде сульфатов и глюкуронидов почками. Равновесное состояние Концентрация эстрадиола в плазме после многократного введения примерно в два раза выше, чем после введения однократной дозы. В среднем концентрация эстрадиола находится в пределах от 30 пг/мл

находится в пределах от 30 пг/мл (минимальная концентрация) до 60 пг/мл (максимальная концентрация). Концентрация эстрона как менее эстрогенного метаболита достигает значения в плазме примерно в 8 раз выше, а концентрация эстрона сульфата — примерно в 150 раз выше, чем концентрация эстрадиола. После прекращения приема препарата Цикло-Прогинова концентрации эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение 2-3 суток. Между фазами терапии только эстрадиола валератом и его комбинацией с норгестрелом четких различий в концентрации эстрогена не наблюдается.	(минимальная концентрация) до 60 пг/мл (максимальная концентрация). Концентрация эстрона как менее эстрогенного метаболита достигает значения в плазме примерно в 8 раз выше, а концентрация эстрона сульфата — примерно в 150 раз выше, чем концентрация эстрадиола. После прекращения приема препарата Цикло-Прогинова концентрации эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение 2-3 суток. Между фазами терапии только эстрадиола валератом и его комбинацией с норгестрелом четких различий в концентрации эстрогена не наблюдается.
Норгестрел	***Норгестрел***
Абсорбция	Абсорбция
После перорального приема норгестрел быстро и практически полностью абсорбируется. Активным компонентом рацемической смеси норгестрела является ЛНГ, который становится полностью биодоступным из рацемической смеси и его количество составляет около половины дозы норгестрела.	После перорального приема норгестрел быстро и практически полностью абсорбируется. Активным компонентом рацемической смеси норгестрела является ЛНГ, который становится полностью биодоступным из рацемической смеси и его количество составляет около половины дозы норгестрела.
Распределение	Распределение
В среднем, максимальная концентрация ЛНГ в плазме, составляющая приблизительно 7-8 нг/мл, достигается уже через 1-1,5 часа после однократного приема препарата Цикло-Прогинова. Впоследствии	В среднем максимальная концентрация ЛНГ в плазме, составляющая приблизительно 7-8 нг/мл, достигается уже через 1-1,5 часа после однократного приема препарата Цикло-Прогинова. Впоследствии концентрация ЛНГ в плазме снижается в

концентрация ЛНГ в плазме снижается в две стадии со средним периодом полувыведения в конечной фазе, составляющим 27 часов и достижением минимальной концентрации около 1 нг/мл через 24 часа после введения дозы. ЛНГ связывается с альбумином и ГСПГ. Только около 1-1,5% от общей концентрации ЛНГ в плазме находится в несвязанном с белками состоянии. Относительные доли свободного, альбумин- и ГСПГ-связанного ЛНГ строго зависят от концентрации ГСПГ в плазме. После индукции связывания белков доля ЛНГ, связанного с ГСПГ, повышается, тогда как доля несвязанного ЛНГ и ЛНГ, связанного с альбумином, снижается. В конце фазы приема только эстрогена в цикле лечения препаратом Цикло-Прогинова концентрация ГСПГ достигает наивысших значений в плазме, которая затем, в конце фазы комбинированного приема, снижается до самых низких значений. Соответственно, доля свободного ЛНГ составляет около 1% в начале и около 1,5% в конце фазы комбинированного приема. Соответствующие начальные и конечные доли ЛНГ, связанного с ГСПГ, составляют 70% и 65% соответственно. Метаболизм Норгестрел полностью метаболизируется. Биотрансформация активного вещества ЛНГ происходит согласно изученным путям метаболизма половых гормонов.	две стадии со средним периодом полувыведения в конечной фазе, составляющим 27 часов и достижением минимальной концентрации около 1 нг/мл через 24 часа после введения дозы. ЛНГ связывается с альбумином и ГСПГ. Только около 1-1,5% от общей концентрации ЛНГ в плазме находится в несвязанном с белками состоянии. Относительные доли свободного, альбумин- и ГСПГ-связанного ЛНГ строго зависят от концентрации ГСПГ в плазме. После индукции связывания белков доля ЛНГ, связанного с ГСПГ, повышается, тогда как доля несвязанного ЛНГ и ЛНГ, связанного с альбумином, снижается. В конце фазы приема только эстрогена в цикле лечения препаратом Цикло-Прогинова концентрация ГСПГ достигает наивысших значений в плазме, которая затем, в конце фазы комбинированного приема, снижается до самых низких значений. Соответственно, доля свободного ЛНГ составляет около 1% в начале и около 1,5% в конце фазы комбинированного приема. Соответствующие начальные и конечные доли ЛНГ, связанного с ГСПГ, составляют 70% и 65% соответственно. Метаболизм Норгестрел практически полностью метаболизируется. Наиболее важными путями метаболизма активного вещества ЛНГ являются восстановление Δ4-3-оксогруппы и гидроксилирование в

Фармакологически активные метаболиты неизвестны. Выведение Общий показатель клиренса ЛНГ из плазмы составляет 1 мл/мин/кг. С периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 часа, метаболиты норгестрела выводятся почками и через кишечник приблизительно в одинаковом соотношении. Равновесное состояние На основании периода полувыведения ЛНГ в плазме, равного приблизительно 24 часа, можно ожидать накопления активного вещества в плазме. В соответствии с этим, после повторного введения препарата наблюдается повышенная минимальная концентрация активного вещества, приблизительно равная 1 нг/мл. Тем не менее, за счет одновременного изменения способности связывания с белками во время терапии (снижение концентрации ГСПГ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме/период действия ЛНГ практически не отличается в начале и конце 10-дневной фазы терапии комбинацией эстроген/прогестаген. Таким образом, после многократного введения препарата Цикло-Прогинова накопления ЛНГ в плазме не наблюдается.	положениях 2α, 1β и 16β с последующим конъюгированием. CYP3A4 - главный фермент, участвующий в окислительном метаболизме ЛНГ. Доступные данные in vitro предполагают, что реакции биотрансформации, опосредованные CYP, могут иметь меньшее значение для ЛНГ по сравнению с восстановлением и конъюгацией. Фармакологически активные метаболиты неизвестны. Выведение Общий показатель клиренса ЛНГ из плазмы составляет 1 мл/мин/кг. С периодом полувыведения, составляющим приблизительно 24 часа, метаболиты норгестрела выводятся почками и через кишечник приблизительно в одинаковом соотношении. Равновесное состояние На основании периода полувыведения ЛНГ в плазме, равного приблизительно 24 часам, можно ожидать накопления активного вещества в плазме. В соответствии с этим, после повторного введения препарата наблюдается повышенная минимальная концентрация активного вещества, приблизительно равная 1 нг/мл. Тем не менее за счет одновременного изменения способности связывания с белками во время терапии (снижение концентрации ГСПГ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме/период действия ЛНГ практически не отличается в начале и

	конце 10-дневной фазы терапии комбинацией эстроген+прогестаген. Таким образом, после многократного введения препарата Цикло-Прогинова накопления ЛНГ в плазме не наблюдается.
Способ применения и дозы Если у пациентки все еще продолжаются менструации, терапию следует начинать на 5-ый день менструального цикла (1-й день менструального кровотечения соответствует 1-му дню менструального цикла). Пациентки с аменореей или очень редкими менструациями, а также женщины в постменопаузе, могут начинать прием препарата в любое время, при условии, что исключена беременность (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. Ежедневно в течение первых 11 дней принимают по одной белой таблетке, а затем в течение 10 дней – ежедневно по одной светло-коричневой таблетке. После 21-дневного приема препарата следует 7-дневный перерыв в приеме препарата, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, вызванное отменой препарата (обычно на 2-3 день после приема последней таблетки). После 7-дневного перерыва в приеме препарата начинают прием препарата Цикло-Прогинова из новой упаковки,	**Способ применения и дозы** Если у пациентки все еще продолжаются менструации, терапию следует начинать на 5-ый день менструального цикла (1-й день менструального кровотечения соответствует 1-му дню менструального цикла). Пациентки с аменореей или очень редкими менструациями, а также женщины в постменопаузе могут начинать прием препарата в любое время, при условии, что исключена беременность (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. Ежедневно в течение первых 11 дней принимают по одной белой таблетке, а затем в течение 10 дней – ежедневно по одной светло-коричневой таблетке. После 21-дневного приема препарата следует 7-дневный перерыв в приеме препарата, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение, вызванное отменой препарата (обычно на 2-3 день после приема последней таблетки). После 7-дневного перерыва в приеме препарата начинают прием препарата Цикло-Прогинова из новой упаковки,

принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетки проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Если женщина забыла принять таблетку, она может принять её в течение ближайших 12 — 24 часов. Если терапия прервана на более длительное время, возможно возникновение кровотечения из влагалища. При переходе с другого препарата ЗГТ для непрерывного приема пациентка может начать применение препарата Цикло-Прогинова в любое время. Пациентки, которые переходят на препарат Цикло-Прогинова с препарата для циклического или непрерывного режима ЗГТ, должны начинать прием после завершения текущего цикла терапии.	принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетки проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Если женщина забыла принять таблетку, она может принять её в течение ближайших 12 — 24 часов. Если терапия прервана на более длительное время, возможно возникновение кровотечения из влагалища. При переходе с другого препарата ЗГТ для непрерывного приема пациентка может начать применение препарата Цикло-Прогинова в любое время. Пациентки, которые переходят на препарат Цикло-Прогинова с препарата для циклического или непрерывного режима ЗГТ, должны начинать прием после завершения текущего цикла терапии.

Дополнительная информация по отдельным группам пациенток **Дети и подростки** Препарат Цикло-Прогинова не предназначен для приема детьми и подростками. **Пациентки пожилого возраста** Нет данных по изменению дозы у пациенток пожилого возраста. Сведения о женщинах в возрасте от 65 лет и старше указаны в разделе «Особые указания». **Пациентки с нарушениями функции печени** Прием препарата Цикло-Прогинова не изучался у пациенток с нарушениями функции печени. Данный препарат противопоказан к применению женщинам с серьезными заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»)	**Дополнительная информация по отдельным группам пациенток** **Дети и подростки** Препарат Цикло-Прогинова не предназначен для приема детьми и подростками. **Пациентки пожилого возраста** Нет данных по изменению дозы у пациенток пожилого возраста. **Пациентки с нарушениями функции печени** Прием препарата Цикло-Прогинова не изучался у пациенток с нарушениями функции печени. Данный препарат противопоказан к применению женщинам с наличием опухолей печени в настоящее время или в анамнезе и с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо тщательное наблюдение за женщинами с нарушениями функции печени, и в случае выявления у них маркеров ухудшения функции печени следует прекратить применение ЗГТ (см. раздел «Особые указания»).

Пациентки с нарушениями функции почек Не было проведено специальных исследований препарата Цикло-Прогинова у пациенток с почечной недостаточностью. Имеющиеся данные не предполагают необходимости изменения дозировки в данной популяции пациентов.	**Пациентки с нарушениями функции почек** Не было проведено специальных исследований препарата Цикло-Прогинова у пациенток с почечной недостаточностью.

Руководитель отдела регуляторных отношений
России/стран СНГ Дивизиона «Фармасьютикалс»
АО «БАЙЕР» Сычева Е.И.