ЛП-№(009414)-(РГ-RU) от 25.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анжелик, 2 мг + 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дроспиренон, эстрадиол.

Каждая таблетка содержит эстрадиола гемигидрат, в пересчете на эстрадиол 1,000 мг, дроспиренон 2,000 мг.

Вспомогательные вещества, наличие в которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен 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

- Лекарственный препарат Анжелик показан к применению у взрослых женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации, с целью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов.
- Лекарственный препарат Анжелик показан к применению у взрослых женщин в постменопаузе с высоким риском переломов для профилактики остеопороза при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Если женщина не принимает эстрогены или переходит на препарат Анжелик с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на препарат Анжелик с комбинированного препарата для циклического режима МГТ, должны начинать прием после окончания текущего цикла терапии.

Режим дозирования

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием.

Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик (непрерывная МГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки.

Особые группы пациенток

Пациентки пожилого возраста

Нет данных о необходимости коррекции дозы у пациенток пожилого возраста.

Пациентки с нарушением функции печени

У женщин с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести дроспиренон переносится хорошо. Препарат Анжелик противопоказан женщинам с наличием опухолей печени в настоящее время или в анамнезе и с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3.). Необходимо тщательное наблюдение за женщинами с нарушением функции печени, и в случае выявления у них маркеров ухудшения функции печени следует прекратить применение МГТ (см. раздел 4.4.).

Пациентки с нарушением функции почек

У женщин с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести наблюдалось незначительное замедление выведения дроспиренона, что не носило клинически значимого характера.

Дети

Прием препарата противопоказан у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Таблетку 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дальше. 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.

4.3. Противопоказания

Прием препарата Анжелик противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время приема препарата Анжелик, то следует немедленно прекратить применение препарата.

- Гиперчувствительность к дроспиренону, эстрадиолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Кровотечение из влагалища неуточненной этиологии.
- Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе.
- Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли.
- Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные).
- Тяжелые заболевания печени.
- Тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность.
- Острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту.
- Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе.
- Наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов.
- Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Выраженная гипертриглицеридемия.
- Порфирия.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Анжелик следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет.

Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Препарат Анжелик не применяется с целью контрацепции.

Препараты для МГТ должны быть назначены только для лечения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов в постменопаузе, влияющих на качество жизни. МГТ следует продолжать только до тех пор, пока польза превышает риск применения препарата.

При подозрении на беременность следует приостановить прием таблеток до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. раздел 4.6).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При наличии или ухудшении какого-либо из указанных ниже состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить прием препарата Анжелик следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.

При назначении МГТ женщинам, имеющим несколько факторов риска развития тромбоза или высокую степень выраженности одного из факторов риска, следует учитывать возможность взаимного усиления действия факторов риска и назначенного лечения на развитие тромбоза. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. При наличии высокого риска препарат Анжелик противопоказан.

Венозная тромбоэмболия

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне МГТ, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому, при назначении препарата Анжелик женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Факторами риска развития ВТЭ являются также применение эстрогенов, тромбофилические заболевания/состояния, системная красная волчанка, рак.

Необходимо оценить соотношения индивидуального риска и пользы лечения препаратами для МГТ у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты в постоянном режиме.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при длительной иммобилизации, после оперативного вмешательства, обширной травме, операции на нижних конечностях или в области таза, нейрохирургических операциях. В случае длительной иммобилизации или планового оперативного вмешательства прием препарата для МГТ следует прекратить за 4-6 недель до операции, возобновление приема возможно только после полного восстановления двигательной активности женщины.

Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Артериальная тромбоэмболия

В ходе контролируемых рандомизированных исследований применения комбинированных или содержащих только эстрогены препаратов для МГТ не выявлено доказательств их защитного влияния от инфаркта миокарда, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС). Относительный риск развития ИБС незначительно увеличен при применении комбинированных препаратов для МГТ, риск увеличивается с возрастом. Применение комбинированных препаратов для МГТ увеличивает риск развития инсульта в 1,5 раза.

Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов препятствует повышению риска гиперплазии и рака эндометрия. Добавление дроспиренона предупреждает вызываемое эстрогенами развитие гиперплазии эндометрия. При наличии гиперплазии эндометрия в анамнезе эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью.

Рак молочной железы

По данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих МГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне МГТ или сочетанием обоих факторов.

Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности терапии, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение нескольких (по большей части пяти) лет после прекращения МГТ.

Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с ККЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал: 0,59 – 1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал: 1,01 – 1,54) после приблизительно 6 лет применения МГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для МГТ. МГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

Рак яичников

Рак яичников встречается в популяции реже чем рак молочной железы.

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении относительного риска развития рака яичников у женщин, получавших МГТ, в сравнении с женщинами, никогда не получавшими такое лечение (проспективные исследования: ОР 1,20, 95% ДИ 1,15-1,26; все исследования: ОР 1,14, 95% ДИ 1,10-1,19). У женщин, продолжающих получать МГТ, риск развития рака яичников был еще несколько увеличен (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31-1,56).

Другие исследования, включая исследование WHI, свидетельствуют о том, что применение комбинированных препаратов для МГТ может быть ассоциировано со сходным или с незначительно меньшим риском, однако риск может быть более существенным при долгосрочном применении (в течение нескольких лет).

Опухоли печени

На фоне применения половых гормонов, к которым относятся препараты для МГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Желчнокаменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчнокаменной болезни при лечении эстрогенами.

Деменция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение препаратов для МГТ не улучшает когнитивную функцию. Существуют доказательства повышения риска развития деменции у женщин, начинающих прием комбинированных или монопрепаратов для МГТ в возрасте старше 65 лет.

Другие состояния

Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигренеподобной или частой и необычно сильной головной боли, а также при появлении других симптомов – возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.

Взаимосвязь между МГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих МГТ, описано небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях при развитии на фоне приема МГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии может быть рассмотрена отмена МГТ. У женщин с повышенным артериальным давлением (АД) возможно некоторое снижение АД на фоне приема препарата Анжелик. У женщин с нормальным артериальным давлением значимых изменений АД не происходит.

При почечной недостаточности может снижаться способность выведения калия. Прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в плазме крови у пациенток с легкой и умеренной формами почечной недостаточности. Риск развития гиперкалиемии теоретически нельзя исключить только в группе пациенток, у которых концентрация калия в плазме до лечения определялась на верхней границе нормы, и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты.

При нетяжелых нарушениях функции печени, в том числе различных формах гипербилирубинемии, таких как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимо наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени препарат Анжелик следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми гормонами, прием препарата Анжелик необходимо немедленно прекратить.

Необходимо особое наблюдение за женщинами при повышении концентрации триглицеридов. В подобных случаях применение МГТ может вызвать дальнейшее увеличение концентрации триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Хотя МГТ может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении МГТ обычно не возникает. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом при проведении МГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток могут развиться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия с целью исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне МГТ.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время терапии препаратом Анжелик женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне МГТ, и женщины с этими состояниями при проведении МГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественная опухоль молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; отосклероз; системная красная волчанка; малая хорея.

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

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести общемедицинское и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже, чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

При наличии пролактиномы требуется периодическое определение концентрации пролактина.

Вспомогательные вещества

Препарат Анжелик содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Всегда следует сообщать врачу, назначившему МГТ, какие лекарственные препараты пациентка уже принимает (например, гипотензивные препараты). Также следует сообщить любому другому врачу или стоматологу, которые назначают женщине любые другие препараты, что она принимает препарат Анжелик. Если у женщины возникают сомнения относительно любого применяемого препарата, необходимо проконсультироваться с врачом.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Анжелик

Взаимодействие может произойти с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, в результате чего повышается клиренс половых гормонов, что приводит к маточным кровотечениям и/или снижению терапевтического эффекта. Индукцию ферментов можно наблюдать уже после нескольких дней лечения. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения приема препарата индукция ферментов может сохраняться в течение приблизительно 4 недель.

Препараты, увеличивающие клиренс половых гормонов (уменьшающие эффективность половых гормонов посредством индукции ферментов):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, еще окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие Зверобой продырявленный.

Препараты с вариабельным влиянием на клиренс половых гормонов:

При одновременном назначении с половыми гормонами, многие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (препараты для лечения ВИЧ и вирусного гепатита С) могут приводить как к увеличению, так и к снижению концентрации эстрогена, прогестина или того и другого. Данные изменения могут в некоторых случаях быть клинически значимыми.

Препараты, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов):

Мощные и умеренные ингибиторы CYP3A4, к примеру, азольные антимикотики (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повысить концентрацию эстрогенов или прогестина как по отдельности, так и вместе в плазме крови. Вещества, которые подвержены существенной конъюгации (например, парацетамол), могут повысить биодоступность эстрадиола посредством подавления системы конъюгации во время абсорбции.

В исследовании действия многократных доз комбинации дроспиренона (3 мг/сут) и эстрадиола (1,5 мг/сут) параллельное применение в течение 10 дней сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола увеличило AUC (area under the curve – площадь под кривой) (0–24 ч) дроспиренона в 2,30 раза (90% CI: 2,08, 2,54). Изменения концентрации эстрадиола не наблюдались, но AUC (0–24 ч) его менее активного метаболита эстрона увеличилась в 1,39 раза (90% CI: 1,27, 1,52).

Взаимодействие с алкоголем

Злоупотребление алкоголем во время приема препаратов для МГТ может привести к увеличению концентрации циркулирующего эстрадиола.

Влияние препарата Анжелик на другие лекарственные препараты

На основании исследований взаимодействия in vivo у добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что клинически значимое взаимодействие дроспиренона в дозе 3 мг с другими препаратами, матаболизируемыми посредством системы цитохром Р450 маловероятно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакодинамическое взаимодействие с гипотензивными и нестероидными противовоспалительными препаратами

Применение препарата Анжелик у женщин, получающих гипотензивную терапию (например, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гидрохлоротиазид), может несколько увеличивать гипотензивный эффект.

Если у женщины повышенное артериальное давление, препарат Анжелик может снижать артериальное давление. Следует проинформировать врача, если женщина принимает какие-либо гипотензивные препараты.

Увеличение концентрации сывороточного калия при комбинированном приеме препарата Анжелик и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или гипотензивных препаратов маловероятно. Совместное применение трех вышеуказанных типов препаратов может приводить к незначительному повышению концентрации сывороточного калия, более выраженному у женщин с сахарным диабетом.

Другие формы взаимодействия

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 коагуляции и фибринолиза. Колебания указанных параметров обычно остаются в рамках референсных значений. Толерантность к глюкозе не нарушалась при приеме препарата Анжелик.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

МГТ противопоказана во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик, препарат следует сразу же отменить.

Лактация

МГТ противопоказана в период грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Анжелик не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто при применении препарата Анжелик наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Эти реакции развиваются у ≥ 6% женщин, принимающих препарат Анжелик.

Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения и рак молочной железы.

Табличное резюме нежелательных реакций

НЛР, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик, представлены в таблице в порядке уменьшения тяжести. Для определения частоты используются следующие понятия: *очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000).*

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения метаболизма и питания			Увеличение или снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия, гиперлипидемия	Гиперкалиемия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Психические нарушения		Эмоциональная лабильность депрессия, нервозность	Нарушение сна, беспокойство, снижение либидо, нарушения концентрации внимания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Парестезии, мигрень	Головокружение, звон в ушах
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушения зрения	
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения, одышка	
Нарушения со стороны сосудов			Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*	
Желудочно-кишечные нарушения		Боли в области эпигастрия и боли в животе, вздутие живота, тошнота	Сухость во рту, расстройства вкуса, рвота, диарея, запор	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Акне, алопеция, зуд, гирсутизм	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Астения	Боль в спине, суставах, конечностях, спазмы мышц	Боль в мышцах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Локальные отеки	Инфекции мочевыводящих путей, повышенная потливость, генерализованные отеки	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в молочной железе (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей	Полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища	Рак молочной железы** Кандидозный вагинит, сухость влагалища	Выделения из молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения			Недомогание	

* Понятие «венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения» включает следующие медицинские термины: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического.

** Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам пострегистрационных наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дополнительно о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени, (см. в разделах 4.3. и 4.4.).

Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях, или симптомы, которые развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной МГТ, перечислены ниже:

Опухоли

- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).
- Гормонозависимые злокачественные опухоли или гормонозависимые предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик).
- В эпидемиологических исследованиях МГТ с применением, как только эстрогена, так и комбинации эстроген–прогестин связывали с небольшим увеличением риска возникновения рака яичников. Риск может быть более выражен при длительном применении препарата (несколько лет) (см. также раздел 4.4.).

Другие состояния

- Желчнокаменная болезнь.
- Деменция.
- Рак эндометрия.
- Артериальная гипертензия.
- Нарушения функции печени.
- Гипертриглицеридемия.
- Изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность периферических тканей к инсулину.
- Увеличение размеров миомы матки.
- Реактивация эндометриоза.
- Пролактинома.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Хлоазма.
- Желтуха и/или зуд, связанные с холестазом.
- Возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением МГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорея.
- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов.
- Гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Если женщина считает, что на фоне приема препарата Анжелик у нее развились какие-либо побочные эффекты, даже не включенные в этот перечень, ей следует проинформировать об этом своего врача.

Дополнительно о серьезных нежелательных явлениях, связанных с МГТ, (см. в разделе 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: + 7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242 00 29

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

http://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. В клинических исследованиях применение дроспиренона до 100 мг или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов с содержанием 4 мг эстрадиола хорошо переносилось.

Симптомы

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечение из влагалища.

Лечение

Специфического антидота нет, лечение симптоматическое. В случае передозировки следует обратиться к врачу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гестагены в комбинации с эстрогенами; гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации

Код АТХ: G03FA17

Механизм действия

Препарат Анжелик содержит 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичный эндогенному эстрадиолу человека, и синтетический прогестаген, дроспиренон. 17β-эстрадиол обеспечивает замещение эстрогенов в женском организме во время и после наступления менопаузы. Добавление дроспиренона обеспечивает контроль над кровотечениями и предотвращает развитие обусловленной эстрогенами гиперплазии эндометрия.

Фармакодинамические эффекты

Эффекты эстрадиола

Угасание функции яичников, сопровождающееся уменьшением выработки эстрогенов и прогестагенов в организме, предопределяет климактерический синдром, характеризующийся вазомоторными и органическими симптомами. Для устранения этих нарушений назначается МГТ.

Из всех натуральных эстрогенов эстрадиол является наиболее активным и обладает наибольшей аффинностью (силой связывания) по отношению к эстрогеновым рецепторам. Органы-мишени для эстрогенов включают в себя, в частности, матку, гипоталамус, гипофиз, влагалище, молочные железы, кости (а именно, клетки остеокласты).

Среди других эффектов эстрогенов следует отметить снижение концентраций инсулина и глюкозы в крови, местные вазоактивные эффекты, опосредствованные рецепторами, а также независимое от рецепторов влияние на гладкомышечные клетки сосудов. Рецепторы эстрогенов были выявлены в сердце и коронарных артериях.

Пероральный прием натуральных эстрогенов имеет преимущества в случаях гиперхолестеринемии благодаря более благоприятному влиянию на метаболизм липидов в печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

После одного года терапии препаратом, содержащим эстрадиол и дроспиренон, средние показатели изменений концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) были незначительными. При приеме препарата, содержащего в дополнение к эстрадиолу 2 мг дроспиренона, концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) снижалась на 1,6%, а концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме снижалась в среднем на 14% по сравнению со снижением на 9% после одного года монотерапии 1 мг эстрадиола.

Комбинированные препараты с дроспирененом, вероятно, ослабляют рост концентрации триглицеридов (ТГ), обусловленный монотерапией 1 мг эстрадиола. После одного года лечения 1 мг эстрадиола концентрации ТГ у пациенток в среднем превышали исходный уровень приблизительно на 18%, по сравнению со средним увеличением на 5% при применении комбинации с 2 мг дроспиренона. Терапия препаратом Анжелик в течение 2 лет приводила к увеличению минеральной плотности костной ткани приблизительно на 3–5% в то время, как при приеме плацебо минеральная плотность костной ткани снижалась примерно на 0,5%. Была обнаружена значительная статистическая разница между показателями минеральной плотности костной ткани в костях таза у пациенток в группах активного лечения (с остеопенией и без остеопении), по сравнению с плацебо. Также отмечалось увеличение минеральной плотности костной ткани во всем теле и в поясничном отделе позвоночника у пациенток из группы активного лечения.

Продолжительная МГТ снижает риск переломов периферических костей у женщин в постменопаузе без остеопороза.

МГТ также положительно влияет на содержание коллагена в коже, плотность кожи, и может задержать процесс образования морщин.

Монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим действием на митозы и пролиферацию эндометрия и, таким образом, повышает частоту развития гиперплазии эндометрия. Во избежание развития гиперплазии эндометрия, необходима комбинация эстрогена с любыми прогестагенами.

Эффекты дроспиренона

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дроспиренон оказывает сходные с естественным прогестероном фармакодинамические воздействия.

Прогестагенная активность

Дроспиренон является мощным прогестагеном с центральным ингибирующим действием на «гипоталамус-гипофизарно-яичниковую ось». У женщин репродуктивного возраста дроспиренон оказывает контрацептивное действие; при введении дроспиренона в виде монопрепарата овуляция подавляется. Пороговая доза дроспиренона для подавления овуляции составляет 2 мг/сут. Полная трансформация подвергшегося ранее воздействию эстрогенов эндометрия происходит после приема дозы 4–6 мг/сут в течениие 10 дней (40–60 мг на цикл).

Непрерывная МГТ препаратом Анжелик позволяет избежать регулярных кровотечений «отмены», которые наблюдаются при циклической или фазовой МГТ. В течение первых месяцев лечения кровотечения и «мажущие» выделения достаточно часто встречаются, но с течением времени их частота снижается. Во время приема препарата Анжелик процент случаев аменореи быстро возрастает до 81% уже на 6-м цикле, затем до 86% — на 12-м цикле и до 91% — на 24-м цикле.

Комбинация действующих веществ препарата Анжелик эффективно препятствует развитию вызванной эстрогенами гиперплазии эндометрия. После 12 месяцев терапии препаратом Анжелик у 71–77% женщин отмечалась атрофия эндометрия.

Антиминералокортикоидная активность

Дроспиренон обладает способностью к конкурентному антагонизму с альдостероном. Гипотензивное действие наиболее выражено у женщин с повышенным артериальным давлением (АД) при повышении доз дроспиренона. После 8 недель терапии препаратом Анжелик у пациенток с повышенным артериальным давлением показатели систолического/диастолического АД заметно снизились (снижение на 12 и 9 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями, по сравнению с плацебо – на 3/4 мм рт. ст.; при оценке 24 часовых амбулаторных показателей АД по сравнению с исходными показателями отмечено снижение на 5/3 мм рт. ст., по сравнению с плацебо – на 3/2 мм рт. ст.). Действие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата становится заметным через 2 недели, в то время как максимальный эффект достигается в течение 6 недель после начала терапии.

Приведенные средние значения изменений систолического/диастолического АД по сравнению с исходными показателями (мм рт.ст.)		
	1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона на 8 неделе	
	Обычные	24 ч амбулаторные показатели артериального давления (АПАД)
Изменение относительно исходных показателей	-12/-9	-5/-3
Наблюдаемое сокращение, скорректированное с учетом эффекта плацебо	-3/-4	-3/-2

Не ожидается соответствующих изменений АД у женщин с нормальным АД.

При проведении клинических исследований препарата, содержащего комбинацию эстрадиола с дроспиреноном, средняя масса тела пациенток снижалась в течение 12 месяцев лечения на 1,1–1,2 кг, тогда как у пациенток, получающих монотерапию эстрадиолом, отмечалось увеличение массы тела на 0,5 кг.

Женщины, которые в рамках клинического исследования получали дроспиренон дополнительно к эстрадиолу, реже отмечали периферические отеки, чем женщины, принимавшие только эстрадиол.

У пациенток со стенокардией через 6 недель терапии препаратом Анжелик (содержащим 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона) улучшается адаптация коронарного резерва кровотока в ответ на стресс (относительное изменение +14% по сравнению с -15% в группе плацебо).

Антиандрогенная активность

Как и натуральный прогестерон, дроспиренон обладает антиандрогенными свойствами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Влияние на углеводный обмен

Дроспиренон не обладает ни глюкокортикоидной, ни антиглюкокортикоидной активностью и не оказывает влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. При применении препарата Анжелик толерантность к глюкозе не нарушается.

Прочие свойства

Препарат Анжелик положительно влияет на состояние здоровья и качество жизни. По данным опросника по женскому здоровью, благоприятное воздействие препарата Анжелик значительно превысило эффект по сравнению с монотерапией эстрадиолом (абсолютный показатель). Этот высокий показатель объясняется главным образом улучшением соматических симптомов, уменьшением выраженности ощущения беспокойства/страхов, а также когнитивных нарушений.

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 МГТ. 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 МГТ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дроспиренон

Абсорбция

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Как указано в приведенной ниже таблице, максимальные концентрации вещества в плазме крови достигаются приблизительно через 1 ч после одно- и многократного приема препарата Анжелик. Фармакокинетические характеристики дроспиренона зависят от полученной дозы в пределах 0,25–4 мг. Биодоступность составляет 76–85% и не зависит от приема пищи (при сравнении с приемом на голодный желудок).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетический параметр	1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона
Смакс, ОД [нг/мл]	21,9
Смакс, РС [нг/мл]	35,9
AUC (0-24 часа) ОД [нг/мл]	161
AUC (0-24 часа) РС [нг/мл]	408

Смакс - максимальная концентрация, ОД: однократная доза, РС: равновесное состояние.

Распределение

После приема внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови снижается на протяжении двух фаз со средним конечным периодом полувыведения продолжительностью около 35–39 часов. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином, не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и глобулином, связывающим кортикоиды (ГСК). В виде свободного гормона в плазме крови присутствуют только 3–5% общей концентрации дроспиренона. Средний кажущийся объем распределения дроспиренона составляет 3,7–4,2 л/кг.

Биотрансформация

После приема внутрь дроспиренон в значительной мере метаболизирутся. Основными метаболитами в плазме являются кислотная форма дроспиренона, получаемая вследствие раскрытия лактонного кольца, а также 4,5 дигидро-дроспиренон-3-сульфат, образующийся в процессе восстановления и сульфатирования. Дроспиренон подвержен оксидативному метаболизму в присутствии изофермента CYP 3A4.

Элиминация

Полный клиренс дроспиренона из плазмы составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. Лишь очень незначительные количества дроспиренона выводятся в неизмененном виде. Метаболиты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дроспиренона выводятся почками и через кишечник в соотношении около 1,4 : 1,2. Период полувыведения метаболитов почками и через кишечник составляет около 40 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Максимальные равновесные концентрации (AUC) дроспиренона в плазме крови, достигающиеся в ходе многократного ежедневного приема препарата Анжелик, указаны в представленной выше таблице. Равновесная концентрация достигается приблизительно через 10 дней ежедневного приема препарата Анжелик. Вследствие длительного периода полувыведения дроспиренона равновесная концентрация в 2-3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

Эстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь эстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Во время абсорбции и «первого прохождения» через печень эстрадиол значительно метаболизируется, что сокращает абсолютную биодоступность эстрогена после перорального приема приблизительно до 5% полученной дозы. Максимальная концентрация (около 16 или 22 пг/мл), достигалась через 2–8 ч после однократного перорального приема 0,5 мг или 1 мг эстрадиола, соответственно. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола (по сравнению с приемом на голодный желудок).

Распределение

При приеме внутрь препарата Анжелик наблюдается постепенное изменение концентрации эстрадиола в плазме крови в течение 24 часов. Из-за циркуляции эстрогенсульфатов и глюкуронидов в широком диапазоне с одной стороны и кишечно-печеночной рециркуляции с другой, период полувыведения эстрадиола представляет собой сложный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в интервале 13-20 часов после приема внутрь.

Эстрадиол связывается неспецифически с сывороточным альбумином и специфически с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Свободная фракция эстрадиола составляет 1–2%, а фракция вещества, связанного с ГСПГ, находится в пределах 40–45%. После приема внутрь эстрадиол индуцирует образование ГСПГ, который влияет на распределение сывороточных белков, вызывая увеличение ГСПГ-связанной фракции и уменьшение альбуминсвязанной и несвязанной фракции, указывая на нелинейность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фармакокинетики эстрадиола после приема препарата Анжелик. Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного внутривенного введения составляет около 1 л/кг.

Биотрансформация

Эстрадиол быстро метаболизируется, при этом кроме эстрона и эстрона сульфата образуется большое количество других метаболитов и конъюгатов. В качестве фармакологически активных метаболитов эстрадиола известны эстрон и эстриол. В значительных концентрациях в плазме крови определялся только эстрон. Содержание эстрона в плазме приблизительно в 6 раз превышает концентрацию эстрадиола. Концентрации конъюгатов эстрона в плазме крови приблизительно в 26 раз выше, чем соответствующие концентрации свободного эстрона.

Элиминация

Клиренс эстрадиола из плазмы составляет около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся почками и через кишечник с периодом полувыведения приблизительно 24 часа.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При ежедневном применении внутрь препарата Анжелик равновесная концентрация эстрадиола достигается через 5 дней. Концентрация эстрадиола в плазме увеличивается приблизительно в 2 раза. При 24-часовом интервале дозирования средние равновесные концентрации эстрадиола в плазме колеблются в пределах 20–43 пг/мл после приема препарата, содержащего 1 мг эстрадиола.

Особые популяции

Нарушения функции печени

Фармакокинетика однократного перорального приема 3 мг дроспиренона в сочетании с 1 мг эстрадиола оценивалась у 10 пациенток женского пола с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и у 10 здоровых участниц, отобранных по возрасту, массе тела и курению в анамнезе. Средние профили «концентрация-время» в плазме для дроспиренона были сопоставимы между обеими группами женщин в фазу абсорбции/распределения со схожими показателями Смакс и tмакс, что позволяет сделать вывод о том, что нарушения функции печени не влияют на степень абсорбции. Средний период полувыведения в конечной фазе был дольше примерно в 1,8 раз, а системное воздействие увеличилось в два раза, что соответствует примерно 50%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

снижению кажущегося перорального клиренса (CL/f) у добровольцев с умеренной степенью тяжести нарушения функции печени по сравнению с участниками с нормальной функцией печени. Наблюдаемое снижение клиренса дроспиренона у добровольцев с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести по сравнению с добровольцами с нормальной функцией печени не обусловило существенной разницы в концентрациях калия в плазме между двумя группами добровольцев. Даже при наличии сахарного диабета в анамнезе и сопутствующей терапии спиронолактоном (двух факторов, обуславливающих предрасположенность пациенток к развитию гиперкалиемии) увеличение сывороточных концентраций калия свыше верхнего предела допустимых показателей не наблюдалось. На основании этого можно сделать вывод, что дроспиренон хорошо переносится пациентками с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дроспиренона (3 мг ежедневного приема в течение 14 дней) оценивалось у пациенток с нормальной функцией почек и у пациенток с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести. По достижении равновесного состояния концентрации дроспиренона в плазме в группе пациенток с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (CLкр) – 50-80 мл/мин) были сопоставимы с таковыми в группе пациенток с нормальной функцией почек (CLкр - > 80 мл/мин). Концентрации дроспиренона в плазме в среднем были на 37% выше в группе участников с умеренной степенью тяжести нарушения функции почек (CLкр – 30-50 мл/мин) по сравнению с участниками с нормальной функцией почек. Результаты линейно-регрессионного анализа показателей AUC дроспиренона (0-24 часа) в отношении клиренса креатинина выявили 3,5% повышение на фоне снижения клиренса креатинина на 10 мл/мин. Небольшое повышение не считается клинически значимым.

Этническая принадлежность

Влияние фактора этнической принадлежности на фармакокинетику дроспиренона (1-6 мг) и этинилэстрадиола (0,02 мг) оценивалось у молодых и здоровых пациенток из Европы и Японии после однократного и многократного ежедневного перорального применения. По результатам оценки был сделан вывод о том, что этнические различия между жительницами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Европы и Японии не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику дроспиренона и этинилэстрадиола.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Повидон К25

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза 5 сР

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид Е 171

Краситель железа оксид красный Е 172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в блистер из ПВХ и алюминиевой фольги. 1 или 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Не применимо.

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 на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2, Россия

тел.: +7 495 231 12 00

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301, Казахстан

тел. +7 727 258 80 40

В Республике Беларусь:

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54, Беларусь

Тел.: +375 17 239 54 20

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2025 № 7617
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Анжелик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org