

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АНЖЕЛІК
(ANGELIQ®)

Склад:

діючі речовини: естрадіол, дроспіренон;

1 таблетка містить естрадіолу (у вигляді естрадіолу гемігідрату) 1,0 мг і дроспіренону 2,0 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, повідон 25 000, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 6 000, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, помірно червоного кольору таблетки, вкриті оболонкою, з тисненням «DL» у правильному шестикутнику з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Естроген-гестагенні комбінації.

Код АТХ.G03F A17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Естрадіол.

Анжелік містить синтетичний 17 бета-естрадіол, який за своїми хімічними і біологічними властивостями ідентичний естрадіолу, що виробляється в організмі людини. Він компенсує зменшення продукції естрогену у жінок у менопаузі та полегшує симптоматику постменопаузального періоду. Естрогени попереджають втрату кісткової маси після менопаузи або овариєктомії.

Дроспіренон.

Дроспіренон є синтетичним прогестогеном.

Оскільки естрогени провокують ріст ендометрію, монотерапія естрогенами підвищує ризик гіперплазії та раку ендометрію. Застосування додатково прогестогену знижує, але не виключає повністю, викликаний естрогенами, ризик гіперплазії ендометрію у жінок зі збереженою маткою.

Дроспіренон виявляє антагоністичну активність відносно альдостерону. Тому може спостерігатися збільшення виведення натрію та води та зниження екскреції калію.

У доклінічних дослідженнях дроспіренон не показав естрогенної, глюкокортикоїдної або антиглюкокортикоїдної активності.

Дані, отримані в ході клінічних досліджень.

- Зниження симптомів дефіциту естрогенів та поліпшення профілю кровотеч

Протягом кількох перших тижнів лікування було досягнуто зменшення менопаузальних симптомів.

Аменорея спостерігалася в 73 % жінок протягом 10-12 місяців лікування. Менструальноподібні кровотечі та/або кровомазання зустрічалися у 59 % жінок протягом перших трьох місяців терапії та у 27 % жінок протягом 10-12 місяців лікування.

- Попередження остеопорозу.

Дефіцит естрогенів під час менопаузи асоціюється з підвищеною швидкістю кісткового ремоделювання та зниженням кісткової маси. Вплив естрогенів на мінеральну щільність кісткової тканини є дозозалежним. Ефективний захист забезпечується протягом періоду лікування. Після припинення замісної гормональної терапії (ЗГТ) втрата кісткової маси відбувається з тією ж швидкістю, що і у жінок, які не проходили лікування.

Результати дослідження WHI та дані мета-аналізу інших досліджень показують, що застосування ЗГТ переважно у здорових жінок, самотійно або в комбінації з прогестогеном, дозволяє знизити ризик переломів шийки стегна, хребта та інших переломів асоційованих із остеопорозом. ЗГТ також може попереджати розвиток переломів у жінок із низькою щільністю кісткової тканини та/або наявним остеопорозом, проте дані, що підтверджують вказаний факт, обмежені.

Через 2 роки лікування препаратом Анжелік збільшення мінеральної щільності кісток стегна становило 3,96 +/- 3,15 % (в середньому +/- стандартне відхилення) у хворих на остеопороз і 2,78 +/- 1,89 % (в середньому +/- стандартне відхилення) у осіб, що не страждають на остеопороз. Кількість жінок, у яких під час лікування відмічали збереження або збільшення мінеральної щільності кісток стегна становила 94,4 % у хворих на остеопороз та 96,4 % у пацієнток, що не мають остеопорозу.

Встановлено також вплив препарату Анжелік на мінеральну щільність кісток поперекового відділу хребта. Збільшення щільності через 2 роки терапії становило 5,61 +/- 3,34 % (середнє значення +/- стандартне відхилення) у жінок з остеопорозом та 4,92 +/- 3,02 % (середнє значення +/- стандартне відхилення) у жінок без остеопорозу. Під час лікування відмічено збереження або підвищення мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта у 100 % жінок, які страждають на остеопороз, та у 96,4 % жінок без остеопорозу.

- Антимінералокортикоїдна активність.

Дроспіренон чинить конкуруючу антагоністичну дію до альдостерону, завдяки чому може спостерігатися зниження артеріального тиску у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію. При проведенні подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у жінок з артеріальною гіпертензією у постменопаузальному періоді, які отримували Анжелік (n=123) протягом 8 тижнів, спостерігалось суттєве зниження показників артеріального систолічного/діастолічного тиску (офісні показники, отримані при вимірюванні за допомогою манжет, порівняно з вихідними показниками: -12/-9 мм рт.ст., у тому числі з урахуванням плацебо-ефекту: -3/-4 мм.рт.ст.; 24-годинне амбулаторне вимірювання артеріального тиску порівняно з початковими показниками: -5/-3 мм.рт.ст., в тому числі з урахуванням плацебо-ефекту: -3/-2 мм рт.ст.).

Анжелік не застосовується для лікування артеріальної гіпертензії. Жінки, хворі на артеріальну гіпертензію, повинні отримувати лікування відповідно до протоколів терапії артеріальної гіпертензії.

Фармакокінетика.

□ Дроспіренон.

Абсорбція.

Після перорального приймання дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується. Максимальна концентрація речовини в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після одноразового перорального прийому препарату Анжелік і становить 21,9 нг/мл. При багаторазовому прийомі - максимальна рівноважна концентрація 35,9 нг/мл спостерігається орієнтовно через 10 днів.

Біодоступність становить 76–85 % і не залежить від того, чи приймається препарат разом із їжею, чи натще.

Розподіл.

Після перорального прийому концентрація дроспіренону в сироватці крові знижується протягом двох фаз із середнім кінцевим періодом напіввиведення тривалістю приблизно 35–39 годин. Дроспіренон зв'язується із сироватковим альбуміном, але не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС, SHBG) і з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК, CBG). У вигляді вільного стероїду в сироватці присутні тільки 3–5 % від загальної концентрації дроспіренону. Середній уявний об'єм розподілу дроспіренону становить 3,7–4,2 л/кг.

Метаболізм.

Після перорального прийому дроспіренон значною мірою метаболізується. Основними метаболітами в плазмі є кислотна форма дроспіренону, що отримується внаслідок розкриття лактонового кільця, а також 4,5-дигідро-дроспіренон-3-сульфат. Обидва метаболіти утворюються без участі P450-залежної системи. Ці два основних метаболіти є фармакологічно неактивними. Згідно з даними досліджень *in vitro*, дроспіренон незначною мірою метаболізується цитохромом P450 3A4. Дані досліджень *in vitro* та клінічних досліджень не вказують на наявність інгібіторного впливу дроспіренону на ферменти цитохрому P450 після застосування препарату Анжелік.

Виведення з організму

Повний кліренс дроспіренону із сироватки крові становить 1,2–1,5 мл/хв/кг з індивідуальними змінами цього показника на рівні близько 25 %. Лише дуже незначні кількості дроспіренону екскретуються у незміненому вигляді. Метаболіти дроспіренону виводяться з фекаліями і сечею у співвідношенні приблизно 1,2:1,4. Період напіввиведення метаболітів із сечею і фекаліями – приблизно 40 годин.

Рівноважна концентрація та лінійність.

Рівноважна концентрація досягається приблизно через 10 днів щоденного перорального прийому препарату Анжелік. Як наслідок співвідношення між кінцевим періодом напіввиведення та інтервалом дозування, концентрація дроспіренону в сироватці крові кумулювала приблизно в 2-3 рази. В рівноважному стані середня концентрація дроспіренону в сироватці крові змінюється у діапазоні від 14 до 36 нг/мл після застосування препарату Анжелік. Фармакокінетичні властивості дроспіренону, при застосуванні препарату в дозах 1-4 мг, пропорційні до дози.

□ Естрадіол.

Абсорбція.

Після перорального прийому естрадіол швидко і повністю абсорбується. Під час абсорбції і першого пасажу через печінку естрадіол значно метаболізується, що скорочує абсолютну біодоступність естрогену після перорального прийому приблизно до 5 % отриманої дози. Максимальна концентрація, приблизно 22 пг/мл, досягалася десь через 6-8 годин після одноразового перорального прийому Анжеліку. На біодоступність естрадіолу прийом їжі не впливає.

Розподіл.

Після перорального прийому Анжеліку протягом 24-годинного інтервалу між отриманням доз препарату спостерігаються лише поступові зміни концентрації естрадіолу в сироватці крові. Через великий об'єм циркулюючих сульфатів і глюкуронідів естрогену з одного боку та ентеропечінкову рециркуляцію – з іншого кінцевий період напіввиведення естрадіолу є складеним параметром, що залежить від усіх зазначених процесів і триває приблизно 13-20 годин після перорального прийому.

Естрадіол неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном і специфічно – із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). У вигляді вільного стероїду циркулює лише 1-2 % естрадіолу, 40-45 % зв'язано з ГЗСС. Уявний об'єм розподілу естрадіолу після одноразового внутрішньовенного введення становить приблизно 1 л/кг.

Метаболізм.

Естрадіол швидко метаболізується, при цьому, крім естрону та естрону сульфату, утворюється велика кількість інших метаболітів і кон'югатів. Як фармакологічно активні метаболіти естрадіолу відомі естрон і естріол. У значних концентраціях у плазмі визначався тільки естрон. Вміст естрону в сироватці крові приблизно у 6 разів перевищує концентрацію естрадіолу. Концентрації кон'югатів естрону в сироватці приблизно в 26 разів вищі, ніж відповідні концентрації вільного естрону.

Виведення з організму.

Метаболічний кліренс становить приблизно 30 мл/хв/кг. Метаболіти естрадіолу виводяться із сечею і жовчю з періодом напіввиведення, що становить приблизно 1 день.

Рівноважна концентрація.

Після щоденного перорального прийому препарату Анжелік рівноважна концентрація естрадіолу досягається приблизно через п'ять днів. Концентрація естрадіолу в сироватці кумулює приблизно в 2 рази. При пероральному застосуванні естрадіол індукує утворення ГЗСС, що впливає на розподіл в частині сироваткових білків, внаслідок чого виникає збільшення ГЗСС-зв'язаної фракції та зменшення зв'язаної з альбуміном і незв'язаної фракції, що вказує на нелінійний характер фармакокінетики естрадіолу після прийому препарату Анжелік. При 24-годинному інтервалі дозування середня рівноважна концентрація естрадіолу в сироватці крові змінюється у межах 20-43 пг/мл після прийому препарату Анжелік. Фармакокінетичні властивості естрадіолу прямо пропорційно залежать від дози при прийомі препарату в дозах 1 і 2 мг.

Особливі категорії хворих.

• Печінкова недостатність.

Оцінку фармакокінетичних властивостей одноразової пероральної дози 3 мг дроспіренону в комбінації з 1 мг естрадіолу проводили у 10 пацієнток із печінковою недостатністю середнього ступеня важкості (клас В

за класифікацією Чайлда-П'ю) та 10 здорових жінок відповідного віку, ваги й анамнезу щодо куріння. Середні сироваткові показники концентрація-час для дроспіренону виявилися аналогічними в обох групах жінок під час фаз абсорбції/розподілу з однаковими значеннями C_{max} і t_{max} , що дозволяє припустити, що ураження печінки не впливає на швидкість абсорбції. У пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня важкості, порівняно зі здоровими жінками без ураження печінки, середній кінцевий період напіввиведення був майже у 1,8 раза тривалішим, а уявний загальний кліренс (CL/f) при пероральному прийомі знижувався на близько 50 %.

• **Ниркова недостатність.**

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетичні властивості дроспіренону (3 мг щоденно протягом 14 діб) досліджувався на пацієнтках із нормальною функцією нирок та з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня важкості. При досягненні рівноважного стану під час терапії дроспіреноном у групі жінок із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та у групі жінок без порушення функції нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв) спостерігалися аналогічні концентрації дроспіренону в сироватці крові. У групі жінок із нирковою недостатністю середнього ступеня важкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) сироваткові концентрації дроспіренону були в середньому на 37 % вищі, ніж у групі жінок із нормальною функцією нирок. За результатами лінійного регресійного аналізу показників AUC дроспіренону (0-24 години) відносно до кліренсу креатиніну виявлене зростання на 3,5 % зі зменшенням на 10 мл/хв кліренсу креатиніну. Незначне збільшення не є таким, що має клінічну значимість.

Доклінічні дані з безпеки.

Дослідження на тваринах із застосуванням естрадіолу та дроспіренону показали очікуваний естрогенний та гестагенний ефекти. Дані доклінічних досліджень, які б доповнювали інформацію, що вже зазначена в інших пунктах даної інструкції для медичного застосування препарату Анжелік, відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) при симптомах дефіциту естрогенів у жінок постменопаузального періоду понад 1 рік після настання менопаузи.

Попередження остеопорозу у жінок постменопаузального періоду, що входять до групи підвищеного ризику розвитку переломів кісток та мають непереносимість інших лікарських засобів, що застосовують для профілактики остеопорозу, або яким протипоказані такі засоби (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід застосування препарату у жінок віком від 65 років обмежений.

Протипоказання.

- Генітальні кровотечі нез'ясованої етіології.
- Рак молочної залози, підозра на нього, або наявність вказаної патології в анамнезі.
- Естроген-залежні злоякісні пухлини або підозра на них (наприклад, рак ендометрію).
- Нелікована гіперплазія ендометрію.
- Венозна тромбоемболія або наявність вказаної патології в анамнезі (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії).
- Артеріальна тромбоемболія у гострій стадії або перенесена недавно (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт).
- Високий ризик венозного або артеріального тромбозу.
- Гостре захворювання печінки або хвороби печінки в анамнезі доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень.
- Тяжке захворювання печінки.
- Наявні на даний момент або в анамнезі пухлини печінки (доброякісні або злоякісні).
- Схильність до розвитку тромбозів (наприклад, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).
- Порушення функції нирок або гостра ниркова недостатність.
- Недостатність надниркових залоз
- Відомі анафілактичні реакції, набряк Квінке, підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Порфірія.

- Тяжка гіпертригліцеридемія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

- Вплив інших лікарських засобів на препарат Анжелік.

Підвищений кліренс статевих гормонів унаслідок індукції печінкових ферментів може призвести до зниження плазмових концентрацій естрогенів, або прогестинів, або обох речовин, що у свою чергу може призвести до зниження клінічної ефективності препарату Анжелік та вірогідного розвитку нерегулярних кровотеч. Максимальна індукція ферментів, як правило, не спостерігається протягом 2-3 тижнів, але у подальшому може триматися як мінімум 4 тижня після завершення терапії препаратом.

- Речовини, що збільшують кліренс препаратів для ЗГТ (зменшують ефективність ЗГТ шляхом індукції ферментів):

фенітоїн, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин, та, можливо, також окскарбазепін, топірамат, фелбамат, грізеофульвін та препарати, що містять звіробій.

- Речовини з варіабельним впливом на кліренс препаратів для ЗГТ:

При супутньому застосуванні із ЗГТ, більшість ВІЛ/ВГС-інгібіторів протеаз та нуклеозидних інгібіторів зворотньої транскриптази може призвести до збільшення або зменшення концентрацій естрогенів, або прогестинів, або обох речовин. Ці зміни можуть мати клінічне значення у де-яких випадках.

- Речовини, що зменшують кліренс препаратів для ЗГТ (інгібітори ферментів):

Потужні або помірні інгібітори CYP3 A4, такі як противірусні препарати групи азолів (наприклад, ітраконазол, вориконазол, флуконазол), верапаміл, макроліди (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин), ділтіазем та грейпфрутовий сік можуть призводити до збільшення плазмових концентрацій естрогенів, або прогестинів, або обох речовин.

Зловживання алкоголем протягом ЗГТ може призводити до зростання рівня циркулюючого естрогену у крові.

- Вплив препарату Анжелік на інші лікарські засоби

На підставі результатів дослідження взаємодії *in vivo*, що було проведено за участю здорових добровольців-жінок, які отримували дроспіренон у встановлених дозах по 3 мг на добу із застосуванням омепразолу, симвастатину або мідазоламу як субстратів-маркерів, встановлено, що клінічно значуща взаємодія дроспіренону з іншими лікарськими засобами, метаболізм яких є цитохром-Р450-залежним, виглядає малоімовірною.

- Фармакодинамічна взаємодія з антигіпертензивними засобами та нестероїдними протизапальними засобами

У жінок з артеріальною гіпертензією, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, наприклад інгібітори АПФ/антагоністи рецепторів ангіотензину II, та гідрохлортіазид, під час терапії препаратом Анжелік може спостерігатися додаткове зниження артеріального тиску.

Малоімовірно, що комбіноване застосування препарату Анжелік і нестероїдних протизапальних препаратів або антигіпертензивних засобів, збільшує концентрацію калію у сироватці крові. Однак, одночасне застосування цих трьох типів препаратів може зумовити невелике збільшення концентрації калію у сироватці крові, більш виражене у жінок, хворих на діабет.

Лабораторні дослідження.

Застосування статевих стероїдів може впливати на результати певних лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитоподібної залози, наднирників, нирок, рівень білків (транспортів), наприклад, статевий гормон, що зв'язує глобуліни, ліпіди/фракції ліпопротеїнів, показники коагуляції та фібринолізу. Як правило, зміни залишаються в межах нормативних значень. Толерантність до глюкози не змінювалась під час застосування препарату Анжелік.

Особливості застосування.

При лікуванні розладів, пов'язаних із періодом постменопаузи, застосування ЗГТ слід розпочинати тільки при наявності симптомів, що погіршують якість життя. В усіх випадках необхідно принаймні 1 раз на рік проводити ретельний аналіз співвідношення користь/ризик та продовжувати ЗГТ тільки, якщо користь перевищує ризики.

Дані про ризики, пов'язані зі ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, є обмеженими. Однак, через низький рівень абсолютного ризику у жінок молодшого віку співвідношення користь/ризик у таких жінок може бути більш сприятливим, ніж у старіших жінок.

Медичне обстеження/подальше спостереження.

Перед початком або поновленням ЗГТ слід докладно вивчити особистий і сімейний анамнез пацієнтки, провести фізикальне обстеження (включаючи обстеження органів тазу та молочних залоз), беручи до уваги протипоказання (розділ «Протипоказання») та застереження (розділ «Побічні реакції»), і періодично повторювати подібні обстеження. Частота і характер обстежень повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної пацієнтки. Жінок необхідно повідомити про те, стосовно яких змін в молочних залозах вони мають інформувати свого лікаря або медичну сестру. Обстеження, включаючи відповідні методи візуалізації, наприклад, мамографію, слід проводити відповідно до існуючої практики скринінгу, адаптованої до індивідуальних клінічних потреб.

Захворювання, що потребують нагляду за пацієнтом.

Якщо будь-яке із зазначених нижче захворювань наявне на даний момент, мале місце в анамнезі та/або спостерігалось його погіршення під час вагітності чи попередньої гормональної терапії, пацієнтка має перебувати під ретельним наглядом. Необхідно враховувати, що такі захворювання можуть рецидивувати або їх перебіг може погіршуватися під час терапії препаратом Анжелік.

Зокрема маються на увазі:

- лейміома (міома матки) або ендометріоз;
- наявність факторів ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (див. далі);
- наявність факторів ризику розвитку естроген-залежних пухлин, наприклад 1-й ступінь спадкової схильності до раку молочних залоз;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання печінки (наприклад, гепатоаденома);
- цукровий діабет з судинними ураженнями або без них;
- жовчокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. далі);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

Застосування ЗГТ слід негайно припинити у разі виявлення будь-якого із протипоказань, а також при наявності зазначених нижче станів та захворювань:

- жовтяниці або погіршення функції печінки;
- при суттєвому підвищенні артеріального тиску;
- першій появі мігреноподібного головного болю;
- у випадку вагітності;
- холестатичний свербіж, що виник вперше або під час вагітності, або після використання статевих стероїдів;
- симптоми або підозра тромбозу;
- захворювання жовчного міхура (естрогени збільшують літогенність жовчі). Деякі жінки схильні до розвитку захворювань жовчного міхура під час терапії естрогенами.

Гіперплазія ендометрія та карцинома.

У жінок з невидаленою маткою тривала монотерапія естрогенами збільшує ризик розвитку гіперплазії або карциноми ендометрія. Відзначене збільшення ризику розвитку раку ендометрію серед пацієнток, які приймали естрогени у вигляді монотерапії залежно від тривалості лікування та дози естрогенів, в 2-12 разів перевищує такий ризик у жінок, які не отримували естрогени (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення лікування підвищений ризик може зберігатися протягом щонайменше 10 років.

Включення прогестагенів у схему лікування циклічно протягом принаймні 12 днів на місяць (28-денний цикл) або постійна комбінована терапія естрогенами-прогестагенами дозволяє попередити підвищення ризиків, пов'язаних із застосуванням гормонозамісної монотерапії естрогенами у жінок з невидаленою маткою.

Менструальноподібні кровотечі та кровомазання можуть спостерігатися протягом перших місяців лікування. Якщо такі явища виникають через деякий час від початку лікування або продовжуються після припинення терапії, необхідно виявити їх причини, для чого з метою виключення злоякісних новоутворень ендометрію може бути проведена ендометріальна біопсія.

Рак молочної залози.

Узагальнені дані свідчать про підвищений ризик розвитку раку молочних залоз у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову та, ймовірно, тільки естрогенову ЗГТ, що залежить від тривалості ЗГТ.

Результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження «Ініціативи заради здоров'я жінок» (Women's Health Initiative study – WHI) та епідеміологічних досліджень виявилися одностайними стосовно підтвердження зростання ризику виникнення раку молочних залоз у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ. Даний факт стає очевидним приблизно через 3 роки терапії (див. розділ «Побічні реакції»), але повертається до вихідного рівня протягом наступних (не більше 5) років після припинення лікування.

ЗГТ, особливо комбінована естроген-прогестагенова терапія, підвищує щільність знімків при мамографічних дослідженнях, що може негативно вплинути на радіологічну діагностику раку молочної залози.

Венозна тромбоемболія

ЗГТ, пов'язана з підвищенням ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) в 1,3–3 рази, тобто тромбозу глибоких вен або емболії легеневих судин. Вірогідність виникнення згаданих явищ є більшою протягом першого року проведення ЗГТ, ніж протягом наступних років (див. розділ «Побічні реакції»).

Загально визнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, ожиріння пацієнтки чи наявність даної патології в родинному анамнезі (ІМТ > 30 кг/м²), вагітність/післяпологовий період, СЧВ та рак. Єдиної точки зору щодо ролі варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ на даний момент немає.

Пацієнтки з відомою схильністю до розвитку тромбозів мають підвищений ризик ВТЕ і ЗГТ може додатково збільшувати цей ризик. Тому ЗГТ протипоказана цій групі пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).

Як і у всіх післяопераційних пацієнтів, необхідно вжити профілактичні заходи для запобігання ВТЕ після хірургічного втручання. Якщо після планової операції необхідна тривала іммобілізація, рекомендується тимчасово припинити ЗГТ за 4-6 тижнів до втручання. Лікування можна розпочинати заново тільки після повного відновлення рухової активності жінки.

Жінкам без особистого анамнезу ВТЕ, але при наявності в анамнезі у родичів першого ступеня епізодів тромбозу в молодому віці, можна запропонувати проведення скринінгу, однак ретельно обговоривши обмеженість даних, що будуть отримані (під час скринінгу може бути виявлена тільки частина тромбофілічних розладів).

У разі виявлення певного варіанту схильності до розвитку тромбозів, що також спостерігається у інших членів родини, або якщо такий розлад є тяжким (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S, протеїну C або декілька розладів), проведення ЗГТ протипоказане.

У жінок, які вже отримують постійну антикоагулянтну терапію, слід ретельно зважити співвідношення користь/ризик від застосування ЗГТ.

Якщо венозна тромбоемболія розвивається після початку терапії, препарат потрібно відмінити. Пацієнтки мають бути попереджені про необхідність негайно звернутися до лікаря при появі потенційних симптомів тромбоемболії (наприклад, болісної набрякlosti ноги, раптового болю у грудній клітині, задишки).

Ішемічна хвороба серця (ІХС).

Отримані в ході рандомізованих контрольованих досліджень дані свідчать про відсутність протективного ефекту щодо розвитку інфаркту міокарда у жінок з наявною ІХС або без неї, які отримували комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ або монотерапію естрогенами. Відносний ризик виникнення ІХС на тлі застосування комбінованої естроген-прогестагенової ЗГТ є дещо підвищеним. Оскільки базовий

абсолютний ризик ІХС значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків ІХС, зумовлених застосуванням естрогенів та прогестагенів, дуже невелика у здорових жінок, вік яких наближається до менопаузи, але буде зростати у більш старшому віці.

Ішемічний інсульт.

Комбіновану естроген-прогестагенову терапію та монотерапію естрогенами пов'язують зі збільшенням до 1,5 раза ризику розвитку ішемічного інсульту. Відносний ризик не змінюється з віком чи з часом, що минув після настання менопаузи. Проте, оскільки вихідний ризик виникнення інсульту суттєво залежить від віку, загальний ризик розвитку інсульту у жінок, що застосовують ЗГТ з віком буде зростати (див. розділ «Побічні реакції»).

Рак яєчників.

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочних залоз. Тривала (щонайменше протягом 5-10 років) гормонозамісна терапія тільки препаратами естрогену пов'язана з незначним збільшенням ризику розвитку раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Дані деяких досліджень, в тому числі WHI, дозволяють висунути припущення, що довгострокове застосування комбінованої ЗГТ може супроводжуватися таким самим або дещо меншим ризиком (див. розділ «Побічні реакції»).

Пухлини печінки.

У поодиноких випадках після застосування гормональних препаратів (наприклад, для ЗГТ), спостерігалися доброякісні (рідше злоякісні) пухлини печінки. Іноді ці пухлини призводили до розвитку внутрішньочеревних кровотеч, що загрожували життю.

Інші стани.

Естрогени можуть викликати затримку рідини, тому пацієнти з порушенням функції серця або нирок потребують ретельного нагляду.

Жінки з помірно підвищеним рівнем тригліцеридів потребують особливого спостереження. У подібних випадках застосування ЗГТ може стати причиною подальшого зростання рівня тригліцеридів, що загрожує ризиком розвитку панкреатиту.

Естрогени збільшують рівень тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до підвищення загального рівня циркулюючих гормонів щитовидної залози. Даний показник визначається за рівнем йоду, зв'язаного з білком, рівнем T_4 (вимірюється шляхом аналізу з використанням колонок або радіоімунного аналізу) чи T_3 (вимірюється за допомогою радіоімунного аналізу). Захоплення T_3 зменшується, що вказує на підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільних T_3 і T_4 не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків в сироватці – кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, – можуть зростати, що призводить до збільшення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів, відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати концентрації інших білків плазми (ангіотензиногену/субстрату реніну, альфа-І-антитрипсину, церулоплазміну).

Застосування ЗГТ не поліпшує когнітивні функції. Існують обмежені дані, що застосування тривалої комбінованої ЗГТ або монотерапії естрогенами збільшує ризик розвитку деменції, якщо лікування розпочато у жінок віком від 65 років.

Прогестероновий компонент препарату Анжелік є антагоністом альдостерону, що проявляє незначний калійзберігаючий вплив. У більшості випадків підвищення рівня калію в сироватці крові є малоімовірним. Проте у клінічному дослідженні у деяких пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості при одночасному застосуванні калійзберігаючих препаратів (наприклад, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або НПЗП) спостерігалось незначне збільшення рівня калію в сироватці крові під час прийому дроспіренону. Тому протягом першого місяця лікування, а особливо під час супутньої терапії калійзберігаючими лікарськими засобами, рекомендується перевіряти сироваткові концентрації калію у хворих з нирковою недостатністю, у яких до початку лікування показники калію в сироватці крові знаходилися на верхній межі норми (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У жінок із підвищеним артеріальним тиском під час лікування препаратом Анжелік може відмічатися зниження артеріального тиску, зумовлене антагоністичною активністю дроспіренону відносно до альдостерону (див. розділ «Фармакодинаміка»). Анжелік не застосовують для лікування артеріальної гіпертензії. Жінки, які страждають на артеріальну гіпертензію, повинні отримувати лікування згідно з відповідним протоколом терапії.

У деяких випадках може спостерігатися хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. При проходженні курсу ЗГТ жінкам, схильним до виникнення хлоазми, варто уникати перебування на сонці чи ультрафіолетового опромінювання.

Кожна таблетка Анжелік містить 46 мг лактози. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози, що перебувають на безлактозній дієті, повинні брати до уваги вказану кількість лактози.

Неважкі порушення функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію (наприклад, синдром Дубіна-Джонсона, Ротора), потребують ретельного контролю; також необхідним є періодичний моніторинг показників функції печінки. У разі патологічних змін показників функції печінки, застосування ЗГТ необхідно припинити.

Пацієнти з пролактиномою потребують ретельне медичне спостереження (включаючи періодичне визначення рівня пролактину).

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть провокувати або погіршувати симптоми ангіонабряку.

Призначення естрогенів може призвести до важкої гіперкальціємії у жінок з раком молочної залози та кістковими метастазами. При розвитку гіперкальціємії застосування препарату необхідно припинити та вжити необхідних заходів для зниження рівня кальцію крові.

Терапія естрогенами повинна застосовуватися з обережністю у жінок з гіпопаратиреоїдизмом, оскільки у них може розвинутися естроген-індукована гіпокальціємія.

Повідомляли про випадки тромбозу судин сітківки у жінок, які отримували естрогени. У разі раптової часткової або повної втрати зору, раптового розвитку проптозу, диплопії або мігрені, необхідно припинити прийом препарату. При виникненні набряку диску зорового нерва або ушкоджень судин сітківки, необхідно припинити прийом естрогенів.

Як антагоніст альдостерону, дроспіренон може збільшувати вірогідність гіпонатріємії у пацієнтів високої групи ризику.

Сироваткові концентрації фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу не були показовими у веденні пацієнтів з вазомоторними симптомами середнього та важкого ступеню.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Анжелік протипоказаний для застосування вагітним жінкам. Якщо вагітність настала під час застосування препарату Анжелік, слід негайно припинити прийом препарату. Клінічні дані про вплив дроспіренону на вагітність відсутні. Результати досліджень, проведених на тваринах, свідчать про несприятливу дію препарату протягом вагітності та лактації (репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»)). Потенційний ризик для людини невідомий. Наявні на даний час результати епідеміологічних досліджень не вказують на тератогенну або ембріотоксичну дію комбінацій естрогену /прогестагену при їх випадковому застосуванні під час вагітності.

Анжелік протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не спостерігався.

Спосіб застосування та дози.

Початок застосування препарату Анжелік.

Якщо ЗГТ було призначено вперше або має місце перехід на Анжелік з комбінованого препарату для безперервної ЗГТ, то прийом таблеток Анжелік можна розпочати у будь-який час.

Якщо має місце перехід на Анжелік з циклічного комбінованого препарату для ЗГТ, слід завершити поточний цикл терапії перед початком застосування препарату Анжелік.

Спосіб застосування.

Препарат Анжелік приймають по 1 таблетці на добу, не розжовуючи, бажано в однієї той самий час, незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Кожна упаковка розрахована на 28-денний курс лікування. Лікування проводять безперервно, тобто прийом таблеток з наступної упаковки розпочинають одразу після закінчення попередньої упаковки, без будь-яких інтервалів.

Пропущені таблетки.

Якщо запізнення у прийманні чергової таблетки менше ніж 24 години, слід прийняти її якомога швидше. Але якщо чергова таблетка не була прийнята протягом більше ніж 24 годин, не потрібно приймати додаткову таблетку.

Якщо було пропущено декілька таблеток поспіль, може розпочатися раптова кровотеча.

Пацієнти літнього віку.

Немає даних, що свідчать про потребу в корекції дози у пацієнтів літнього віку. При застосуванні у жінок віком 65 років або старше (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У жінок з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості дроспіренон добре переноситься (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування препарату Анжелік протипоказане жінкам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

У жінок з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості спостерігається дещо збільшена експозиція дроспіренону, проте вважається, що цей ефект не має клінічного значення (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування препарату Анжелік протипоказане жінкам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Препарат Анжелік не показаний для застосування дітям та підліткам.

Передозування.

У клінічних дослідженнях, що проводилися за участю добровольців чоловічої статі, добре переносилися дози до 100 мг дроспіренону. Виходячи із загального досвіду застосування комбінованих пероральних контрацептивів, встановлено, що передозування може спричинити нудоту, блювання та вагінальні кровотечі у дівчат та деяких жінок. Специфічного антидоту не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях із застосуванням препарату Анжелік, підсумована у таблиці нижче відповідно до класифікації Клас Систем Органів MedDRA (MedDRA SOC). Інформація про побічні реакції зібрана під час 7 клінічних досліджень фази III (N=2424 жінок) й вважається такою, що має принаймні потенційний причинний зв'язок із застосуванням препарату Анжелік (E2 1 мг/DRSP дози 0,5, 1, 2 або 3 мг).

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні препарату Анжелік, були біль у молочних залозах (> 10%) та протягом перших місяців терапії – кровотечі й кровомазання (> 10%), що зазвичай зникали по мірі продовження лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Частота кровотеч знижується по мірі збільшення тривалості терапії.

Клас системи органів	Часто (□ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (□ 1/1000 до < 1/100)	Поодинокі (< 1/1000)
З боку кровотворної та лімфатичної систем			Анемія
З боку харчування та порушення обміну речовин		Збільшення маси тіла або зниження маси тіла, анорексія, підвищення апетиту, гіперліпідемія	
З боку психіки	Депресія, емоційна нестабільність, нервозність	Розлади сну, занепокоєння, зниження лібідо	
З боку нервової системи	Головний біль	Парестезія, зниження здатності до концентрації, запаморочення	Вертиго
З боку органів зору		Хвороби очей, розлади зору	
З боку органу слуху та рівноваги			Дзвін у вухах
З боку серця		Прискорене серцебиття	

Клас системи органів	Часто (□ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (□ 1/1000 до < 1/100)	Поодинокі (< 1/1000)
З боку судин З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння		Емболія, тромбоз вен, артеріальна гіпертензія, мігрень, тромбофлебіт, варикозне розширення вен Задишка	
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі, нудота, здуття живота	Шлунково-кишкові розлади, діарея, закреп, блювання, сухість у роті, метеоризм, розлади смакових відчуттів	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Зміни показників функції печінки	Жовчокам'яна хвороба
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Запалення шкіри, акне, алопеція, свербіж, висип, гірсутизм, патологічні зміни волосся	
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Болі в кінцівках, біль у спині, артралгія, судоми м'язів	Міалгія
З боку нирок та сечовидільної системи		Захворювання сечовивідних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Доброякісні новоутворення молочних залоз, збільшення молочних залоз, збільшення розмірів міоми матки, доброякісні новоутворення шийки матки, розлади менструального циклу, вагінальні виділення	Карцинома молочних залоз, гіперплазія ендометрія, доброякісні новоутворення матки, фіброзно-кістозна мастопатія, захворювання матки, захворювання яєчників, захворювання шийки матки, біль у ділянці малого таза, вульвовагінальні розлади, вагінальний кандидоз, вагініт, сухість піхви	Сальпінгіт, галакторея
Загальні розлади	Астенія, місцеві набряки	Генералізовані набряки, біль у грудній клітині, дискомфорт, підвищене потовиділення	Озноб
Для опису окремої побічної реакції, її синонімів або супутніх станів застосовують найбільш прийнятний термін MedDRA.			

Додаткова інформація щодо окремих груп пацієток.

Вказані нижче побічні реакції розглядаються як такі, що найменш вірогідно пов'язані із застосуванням препарату Анжелік, були відзначені під час 2 клінічних досліджень у жінок, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Розлади харчування та обміну речовин.

Гіперкаліємія.

Серцеві розлади.

Серцева недостатність, тріпотіння передсердь, подовження інтервалу QT, кардіомегалія.

Лабораторні дослідження.

Підвищення рівня альдостерону в крові.

На тлі проведення ЗГТ відмічались також наступні побічні реакції:

- вузликова еритема;
- мультиформна еритема;
- хлоазма;
- геморагічний дерматит.

Ризик розвитку раку молочних залоз.

У жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію тривалістю більше 5 років, повідомлялося про підвищення до 2 разів ризику виникнення раку молочних залоз. Збільшення ризику серед пацієток, яким проводять монотерапію естрогенами, є значно нижчим, ніж у хворих, які отримують естроген-прогестагенові комбінації. Ступінь ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче наведені результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (дослідження WHI) та найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS).

Дослідження «Мільйон жінок» (Million Women Study) – оцінка додаткового ризику розвитку раку молочних залоз через 5 років застосування.

Віковий діапазон (років)	Кількість додаткових випадків на 1000 осіб, які ніколи не застосовували ЗГТ, за 5-річний період ^а	Коефіцієнт ризику ^б	Кількість додаткових випадків на 1000 осіб, які застосовували ЗГТ, за 5-річний період (95 % ДІ)
		ЗГТ тільки естрогенами	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		Комбінована терапія естрогеном і прогестагеном	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

^а Виходячи з базових показників захворюваності в розвинених країнах.

^б Загальний коефіцієнт ризику. Коефіцієнт ризику є несталим показником і збільшуватиметься по мірі продовження терміну застосування.

Примітка: Оскільки базові показники захворюваності на рак молочних залоз відрізняються в кожній країні ЄС, відповідно кількість додаткових випадків захворюваності на рак молочних залоз ризниється у кожній країні ЄС пропорційно.

Дослідження WHI (США) – додатковий ризик розвитку раку молочних залоз через 5 років застосування

Віковий діапазон (років)	Кількість випадків на 1000 жінок у групі плацебо через 5 років	Коефіцієнт ризику та 95 % ДІ	Кількість додаткових випадків на 1000 осіб, що застосовували ЗГТ протягом 5 років (95 % ДІ)
		ЗГТ тільки естрогенами	
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6-0) ^а
		Комбінована терапія естрогеном і прогестагеном ^б	
50-79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0-9)

^а Дослідження WHI з участю жінок з гістеректомією в анамнезі, в якому не було підзначено збільшення ризику виникнення раку молочних залоз.

^б При звуженні діапазону аналізу до жінок, які не отримували ЗГТ до участі в дослідженні, не було виявлено очевидного збільшення ризику протягом перших 5 років лікування; через 5 років ризик був дещо вищим, ніж у жінок, що не отримували вказану терапію.

Ризик раку ендометрія.

Жінки у період постменопаузи зі збереженою маткою.

Ризик раку ендометрія становить близько 5 випадків на кожні 1000 жінок зі збереженою маткою, які не приймають ЗГТ. Жінкам із збереженою маткою не рекомендується застосування ЗГТ тільки естрогенами через збільшення ризику розвитку раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»). У ході епідеміологічних досліджень показано, що залежно від тривалості монотерапії та доз естрогенів, показники ризику розвитку раку ендометрію змінювались від 5 до 55 додаткових випадків, виявлених на 1000 жінок віком від 50 до 65 років.

Застосування прогестагенів протягом принаймні 12 днів на цикл додатково до естрогенів може запобігти такому підвищенню ризику. У ході дослідження «Мільйон жінок» застосування протягом 5 років комбінованої (послідовної чи постійної) ЗГТ не призвело до підвищення ризику раку ендометрію (відносний ризик 1,0 (0,8–1,2)).

Рак яєчників.

Тривале застосування монотерапії естрогенами та комбінованої ЗГТ естрогеном і прогестагеном асоціюється з незначним збільшенням ризику виникнення раку яєчників. У дослідженні «Мільйон жінок» після 5 років застосування ЗГТ було виявлено 1 додатковий випадок захворювання на 2500 жінок, які отримували вказану терапію.

Ризик венозної тромбоемболії.

ЗГТ асоціюється зі збільшенням у 1,3–3 рази відносного ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто тромбозу глибоких вен або легеневої тромбоемболії. Вірогідність виникнення таких явищ є вищою протягом першого року застосування ЗГТ (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено результати досліджень WHI.

Дослідження WHI – додатковий ризик ВТЕ за 5 років застосування ЗГТ

Віковий діапазон (років)	Частота випадків на 1000 жінок у плацебо-групі за 5 років	Коефіцієнт ризику та 95 % ДІ	Кількість додаткових випадків на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ
		Пероральне застосування тільки естрогену ^a	
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3-10)
		Пероральне застосування комбінації естроген-прогестаген	
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1-13)

^a Дослідження на жінках з гістеректомією в анамнезі.

Ризик ішемічної хвороби серця

У жінок віком від 60 років, які застосовують комбіновану ЗГТ естрогеном і прогестагеном, спостерігається незначне підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик ішемічного інсульту.

Застосування тільки естрогену та естроген-прогестагенової терапії асоціюється з підвищенням відносного ризику ішемічного інсульту до 1,5 раза. Ризик геморагічного інсульту не зростає на фоні застосування ЗГТ. Відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування, але оскільки базовий ризик є суттєво залежним від віку, загальний ризик інсульту у жінок, які приймають ЗГТ, зростатиме з віком (див. розділ «Особливості застосування»).

Об'єднані дані досліджень WHI – додатковий ризик розвитку ішемічного інсульту за 5 років застосування ЗГТ.

Віковий діапазон (років)	Частота випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за 5 років	Коефіцієнт ризику та 95 % ДІ	Додаткова кількість випадків на 1000 жінок, які приймали ЗГТ, за 5 років
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^aБез проведення розподілу на ішемічний та геморагічний інсульт.

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку із застосуванням терапії естрогенами /прогестагенами:

- захворювання жовчного міхура;
- розлади з боку шкіри та підшкірної основи (хлоазма, мультиформна еритема, вузликова еритема, судинна пурпура);
- можливо, деменція у віці понад 65 років (див. розділ «Особливості застосування»);
-

Також можуть спостерігатися наступні побічні реакції: дискомфорт у молочних залозах, пухлини печінки; порушення функції печінки; гіпертригліцеридемія; зміни толерантності до глюкози; рецидив ендометріозу; пролактінома; жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; епілепсія, астма, порфірія, системний червоний вовчак; отосклероз; хорія; набряк Квінке, периферичні набряки, реакції гіперчутливості, включаючи висип та кропив'янку.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати препарат після завершення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері з календарною шкалою в паперовому мішечку, в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Байер Фарма АГ, Німеччина/
Bayer Pharma AG, Germany.

Місцезнаходження виробників та їхня адреса місця провадження

діяльності.

13353, Берлін, Мюллерштрассе 178, Німеччина/13353, Berlin, Mullerstrasse 178, Germany,