

From:

To:

Date: 12/28/2021 1:42:53 AM

Subject:

Attachments: .thmx

---

**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 (E 171), заліза оксид червоний (E 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 $\beta$ -естрадіол, який за своїми хімічними і біологічними властивостями ідентичний естрадіолу, що виробляється в організмі людини. Він компенсує зменшення продукування естрогену у жінок у менопаузі та полегшує симптоматику постменопаузального періоду. Естрогени попереджають втрату кісткової маси після менопаузи або оварієктомії.

Дроспіренон.

Дроспіренон є синтетичним прогестогеном.

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

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

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

Дані, отримані в ході клінічних досліджень.

- Зменшення 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 метааналізу інших досліджень показують, що застосування ЗГТ переважно у здорових жінок, окремо 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 остеопорозом, проте дані, що підтверджують вказаний факт, обмежені.

Через 2 роки терапії лікарським засобом Анжелік збільшення мінеральної щільності кісток стегна становило  $3,96 \pm 3,15$  % (в середньому  $\pm$  стандартне відхилення) у хворих на остеопороз і  $2,78 \pm 1,89$  % (в середньому  $\pm$  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 % серед хворих на остеопороз та 96,4 % серед пацієнток, які не мають остеопорозу.

Встановлено також вплив лікарського засобу Анжелік на мінеральну щільність кісток поперекового відділу хребта. Збільшення щільності через 2 роки терапії становило  $5,61 \pm$

$3,34$  % (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення) у жінок з остеопорозом та  $4,92 \pm 3,02$  % (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення) у жінок без остеопорозу. Під час лікування відмічено збереження або підвищення мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта у 100 % жінок з остеопорозом та у 96,4 % жінок без остеопорозу.

· Антимінералокортикоїдна активність.

Дроспіренон чинить конкуруючу антагоністичну дію щодо альдостерону, завдяки чому може спостерігатися зниження артеріального тиску у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію. Під час проведення подвійного сліпого плацебоконтрольованого 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 застосовують для лікування артеріальної гіпертензії. Жінки, хворі на артеріальну гіпертензію, повинні отримувати лікування відповідно до протоколів терапії артеріальної гіпертензії.

**Фармакокінетика.**

· Дроспіренон.

**Абсорбція.** Після перорального застосування дроспіренон швидко і майже повністю абсорбується. Максимальна концентрація речовини в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після одноразового перорального застосування лікарського засобу Анжелік і становить 21,9 нг/мл. При багаторазовому застосуванні максимальна рівноважна концентрація 35,9 нг/мл спостерігається орієнтовно через 10 днів. Біодоступність становить 76–85 % і не залежить від того, чи приймається лікарський засіб разом із їжею, чи натще.

**Розподіл.** Після перорального застосування 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), і з глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). 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, що утворюється шляхом відновлення із наступним сульфатуванням. Ці два основних метаболіти є фармакологічно неактивними. Дроспіренон також підлягає окиснювальному метаболізму, що каталізується цитохромом P450 3A4.

**Виведення.** Плазмовий кліренс дроспіренону становить 1,2–1,5 мл/хв/кг з індивідуальними відхиленнями 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 лікарського засобу Анжелік. Як наслідок співвідношення між кінцевим періодом напіввиведення та інтервалом дозування, концентрація дроспіренону в сироватці крові збільшувалася 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 лікарського засобу Анжелік. Фармакокінетичні властивості дроспіренону при застосуванні препарату в дозах 1–4 мг пропорційні до дози.

- Естрадіол.

Абсорбція. Після перорального застосування естрадіол швидко і повністю абсорбується. Під час абсорбції і першого проходження через печінку естрадіол значно метаболізується, що скорочує абсолютну біодоступність естрогену після перорального застосування приблизно до

5 % отриманої дози. Максимальна концентрація, приблизно 22 пг/мл, досягалася приблизно через 6–8 годин після одноразового перорального застосування лікарського засобу Анжелік. На біодоступність естрадіолу прийом їжі не впливає у порівнянні із застосуванням натще.

Розподіл. Після перорального застосування лікарського засобу Анжелік протягом 24-годинного інтервалу між отриманням доз лікарського засобу 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 застосування.

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 застосування 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. 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 застосування лікарського засобу Анжелік рівноважна концентрація естрадіолу досягається приблизно через п'ять днів. Концентрація естрадіолу в сироватці збільшується приблизно в 2 рази. При пероральному застосуванні естрадіол індукуює 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 лікарського засобу Анжелік. При 24-годинному інтервалі дозування середня рівноважна концентрація естрадіолу в сироватці крові змінюється у межах 20–43 пг/мл після прийому лікарського засобу Анжелік. Фармакокінетичні властивості естрадіолу прямо пропорційно залежать від дози при застосуванні 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 тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) та 10 здорових жінок відповідного віку, ваги й анамнезу щодо куріння. Середні сироваткові показники концентрації/часу 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 тяжкості, 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 застосуванні 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 тяжкості. 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 тяжкості (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) стосовно до кліренсу креатиніну виявлено 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 лікарського засобу 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.
- Естрогензалежні злоякісні пухлини або підозра на них (наприклад, рак ендометрія).
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- 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.**

Примітка: слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

### Вплив інших лікарських засобів на препарат Анжелік.

*Речовини, що збільшують кліренс статевих гормонів (зменшують ефективність шляхом індукції ферментів)*

Метаболізм естрогенів та прогестогенів може бути посилений одночасним застосуванням речовин, що індукують ферменти, особливо ферменти цитохрому 450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) та протиінфекційні засоби (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц); фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат та лікарські засоби, що містять екстракт звіробоя (*Hypericum Perforatum*).

Клінічно збільшення метаболізму естрогенів та прогестогенів може призвести до зниження ефективності та зміни профілю маткових кровотеч.

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

*Речовини зі змінним впливом на кліренс статевих гормонів*

При супутньому застосуванні із ЗГТ більшість ВІЛ-інгібіторів протеаз та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), може спричинити збільшення або зменшення концентрацій естрогенів та прогестинів. Ці зміни можуть мати клінічне значення у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій слід ознайомитися із інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно.

*Речовини, що зменшують кліренс статевих гормонів (інгібітори ферментів)*

Потужні або помірні інгібітори CYP3 A4, такі як протигрибкові препарати групи азолів (наприклад флуконазол ітраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапаміл, макроліди (наприклад кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік, можуть спричиняти до збільшення плазматичних концентрацій естрогенів та прогестинів. У ході дослідження багаторазових доз комбінації дроспіренону (3 мг/день) та естрадіолу (1,5 г/день) одночасне застосування потужного інгібітору CYP3 A4 кетоконазолу протягом 10 днів призвело до збільшення AUC (0–24год) дроспіренону у 2,30 раза (90 % Довірчий Інтервал (ДІ): 2,08; 2,54). Жодних змін не спостерігалось у параметрах естрадіолу, також AUC (0–24год) його менш сильного метаболіта естрону збільшилася у 1,39 раза (90 % ДІ: 1,27; 1,52).

Вплив лікарського засобу Анжелік на інші лікарські засоби

*In vitro* дроспіренон здатен слабко або помірно пригнічувати ферменти цитохрому P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4.

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, клінічно значуща взаємодія дроспіренону з іншими лікарськими засобами, метаболізм яких залежить від цитохрому P450, вважається малоймовірною.

Малоймовірно, що комбіноване застосування лікарського засобу Анжелік і НПЗП (нестероїдних протизапальних препаратів) або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту/антагоністів рецепторів ангіотензину II, 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. У жінок з артеріальною гіпертензією під час терапії лікарським засобом Анжелік може спостерігатися додаткове зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інші види взаємодії

*Лабораторні дослідження.*

Застосування статевих гормонів може впливати на результати певних лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитоподібної залози, надниркових залоз, нирок, рівень білків (транспортів), наприклад статевих гормонів, що зв'язує глобуліни, ліпіди/ фракції ліпопротеїнів, показники коагуляції та фібринолізу. Як правило, зміни залишаються в межах нормативних значень. Дроспіренон викликає підвищення активності реніну плазми крові та альдостерону плазми крові, що спричинене його помірною антимінералокортикоїдною активністю.

### **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 із 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 таза 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 чинних 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.**

Якщо будь-яке із зазначених нижче захворювань наявне на даний момент, мало 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 лікарським засобом Анжелік. Зокрема маються на увазі:

- лейоміома (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;
- жовчнокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. далі);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз.

### **Причини негайного припинення терапії**

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

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- суттєве підвищення артеріального тиску;
- перша поява мігренеподібного головного болю;
- вагітність;
- холестатичний свербіж, що виник вперше або під час вагітності, або після використання статевих стероїдів;
- симптоми тромбозу або підозра на тромбоз.

### **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 ендометрія 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 ендометрія може бути проведена ендометріальна біопсія.

#### Рак молочної залози.

Є дані про підвищений ризик розвитку раку молочної залози у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію або, ймовірно, ЗГТ естрогенами; цей ризик залежить від тривалості ЗГТ.

#### Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Результати рандомізованого, плацебоконтрольованого дослідження «Ініціативи заради здоров'я жінок» (Women's Health Initiative study – WHI) та метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень виявили зростання ризику виникнення раку молочної залози у жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову ЗГТ. Цей ризик виникав приблизно через 3 (1–4) роки терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

#### ЗГТ естрогенами

Дослідження WHI не виявило підвищеного ризику розвитку раку молочної залози на тлі ЗГТ естрогенами у жінок, яким було проведено гістеректомію. Обсерваційні дослідження в більшості випадків показали дещо підвищений ризик встановлення діагнозу рак молочної залози при застосуванні ЗГТ естрогенами, але ризик був нижчим, ніж ризик у жінок, які застосовують комбіновану естроген-прогестагенову терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Результати великого метааналізу показали, що підвищений ризик зменшується з часом після закінчення терапії і що час його повернення до базового рівня, пов'язаного з віком, залежить від тривалості застосування ЗГТ. Якщо ЗГТ застосовували більше 5 років, ризик може зберігатися протягом 10 років або довше.

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»).

Загальновизнаними факторами ризику розвитку ВТЕ є застосування естрогенів, літній вік, великі хірургічні втручання, ожиріння пацієнтки чи наявність даної патології в родинному анамнезі (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), 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, протейну S, протейну 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 набрякlostі 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 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.

Епідеміологічні дані великомасштабного метааналізу припускають дещо підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які застосовують монопрепарати з естрогеном або комбіновані препарати з естрогеном та прогестагеном при ЗГТ, який стає більш вираженим протягом 5 років застосування та знижується протягом деякого часу після припинення застосування.

Результати деяких досліджень, включаючи дослідження WHI, вказують, що застосування комбінованої ЗГТ може бути пов'язаним із аналогічним або трохи нижчим 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 – кортикостероїдзв'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 лікарського засобу Анжелік є антагоністом альдостерону, що проявляє незначний калійзберігаючий вплив. У більшості випадків підвищення рівня калію в сироватці крові є малоймовірним. 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 лікарським засобом 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. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази лопарів або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

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 гіпаратиреоїдизмом, 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.*

#### Вагітність

Анжелік протипоказаний для застосування вагітним жінкам. Якщо вагітність настала під час застосування лікарського засобу 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.

#### Годування груддю

Анжелік протипоказаний жінкам, які годують груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*  
Лікарський засіб Анжелік не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

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 лікарського засобу Анжелік.

### **Дозування.**

По 1 таблетці на добу. Кожна упаковка розрахована на 28-денний курс лікування.

### **Спосіб застосування.**

Таблетку приймати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Лікування проводять безперервно, тобто прийом таблеток з наступної упаковки розпочинають одразу після закінчення попередньої упаковки, без будь-яких інтервалів. Таблетки бажано застосовувати в один і той самий час. Якщо є запізнення у прийманні чергової таблетки, слід прийняти її якомога швидше. Якщо чергова таблетка не була прийнята протягом більше ніж 24 годин не потрібно приймати додаткову таблетку. Якщо було пропущено декілька таблеток поспіль, може розпочатися кровотеча.

Для лікування постменопаузальних симптомів застосовується найменша ефективна доза.

Для початку та продовження терапії постменопаузальних симптомів використовується найменша ефективна доза протягом найкоротшого терміну (див. також розділ «Особливості застосування»).

### **Додаткова інформація щодо особливих категорій пацієнтів**

#### ***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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 ході клінічних досліджень із застосуванням лікарського засобу Анжелік, підсумована у таблиці нижче за системами органів (медичний словник регуляторної активності (MedDRA SOC)). Побічні реакції спостерігалися у ході 7 клінічних досліджень фази III (N = 2424 жінки) й вважаються такими, що мають принаймні потенційний причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу Анжелік (естрадіол

1 мг/ дроспіренон 0,5, 1, 2 або 3 мг).

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні лікарського засобу Анжелік, були біль у молочних залозах (> 10 %) та, протягом перших місяців терапії, кровотечі й кровомазання (>

10 %), що зазвичай зникали у міру продовження лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Частота кровотеч знижувалася в міру збільшення тривалості терапії.

| Системи органів                                         | Часто<br>( <sup>3</sup> 1/100 до < 1/10)                                                                                                                                                        | Нечасто<br>( <sup>3</sup> 1/1000 до < 1/100)                                                                                                                                                                                                                                             | Поодинокі<br>(< 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                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |
| З боку судин                                            |                                                                                                                                                                                                 | емболія, тромбоз вен, артеріальна гіпертензія, мігрень, тромбофлебіт, варикозне розширення вен                                                                                                                                                                                           |                         |
| З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння |                                                                                                                                                                                                 | задишка                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |
| З боку шлунково-кишкового тракту                        | біль у животі, нудота, здуття живота                                                                                                                                                            | шлунково-кишкові розлади, діарея, закріп, блювання, сухість у роті, метеоризм, розлади смакових відчуттів                                                                                                                                                                                |                         |
| З боку печінки та жовчовивідних шляхів                  |                                                                                                                                                                                                 | зміни показників функції печінки                                                                                                                                                                                                                                                         | жовчно-кам'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 або супутніх станів вживають найбільш прийнятний термін MedDRA.

#### Окремі групи пацієнток.

Вказані нижче побічні реакції розглядаються як такі, що найменш вірогідно пов'язані із застосуванням лікарського засобу Анжелік, були відзначені у ході 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 пацієнток, 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»). Оцінки абсолютного ризику представлені на основі результатів найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (дослідження WHI) та найбільшого на сьогодні метааналізу проспективних епідеміологічних досліджень.

Найбільший на сьогодні метааналіз проспективних епідеміологічних досліджень

Оціночний додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 5 років застосування ЗГТ у жінок з ІМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>).

| Вік на початку застосування ЗГТ (років) | Частота на 1000 осіб, які ніколи не застосовували ЗГТ, за 5-річний період (50–54 роки)* | Коефіцієнт ризику                           | Кількість додаткових випадків на 1000 осіб, які застосовували ЗГТ, після 5-річного періоду |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                                                                         | ЗГТ тільки естрогенами                      |                                                                                            |
| 50                                      | 13,3                                                                                    | 1,2                                         | 2,7                                                                                        |
|                                         |                                                                                         | Комбінована естроген-прогестагенова терапія |                                                                                            |
| 50                                      | 13,3                                                                                    | 1,6                                         | 8,0                                                                                        |

\* Відносно вихідних показників захворюваності в Англії для жінок з ІМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>) у 2015 році. Примітка: оскільки базові показники захворюваності на рак молочних залоз відрізняються в кожній країні ЄС, відповідно кількість додаткових випадків захворюваності на рак молочної залози буде змінюватися у кожній країні ЄС пропорційно.

Оціночний додатковий ризик розвитку раку молочної залози після 10 років застосування ЗГТ у жінок з ІМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>)

| Вік на початку застосування ЗГТ (років) | Частота на 1000 осіб, які ніколи не застосовували ЗГТ, за 10-тирічний період (50–59 років)* | Коефіцієнт ризику                           | Кількість додаткових випадків на 1000 осіб, які застосовували ЗГТ, після 10-тирічного періоду |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                                                                             | ЗГТ тільки естрогенами                      |                                                                                               |
| 50                                      | 26,6                                                                                        | 1,3                                         | 7,1                                                                                           |
|                                         |                                                                                             | Комбінована естроген-прогестагенова терапія |                                                                                               |
| 50                                      | 26,6                                                                                        | 1,8                                         | 20,8                                                                                          |

\* Відносно вихідних показників захворюваності в Англії для жінок з ІМТ 27 (кг/м<sup>2</sup>) у 2015 році.

Примітка: оскільки базові показники захворюваності на рак молочної залози відрізняються в кожній країні ЄС, відповідно, кількість додаткових випадків захворюваності на рак молочної залози буде змінюватися пропорційно у кожній країні ЄС.

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) <sup>a</sup>                                                                   |
|                          |                                                                | Комбінована естроген-прогестагенова терапія <sup>b</sup> |                                                                                             |
| 50- 79                   | 17                                                             | 1,2 (1,0–1,5)                                            | +4 (0- 9)                                                                                   |

<sup>a</sup> Дослідження WHI з участю жінок з гістеректомією в анамнезі, в якому не було відзначено збільшення ризику виникнення раку молочних залоз.

<sup>b</sup> 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 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 ендометрія [відносний ризик (ВР) 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Мета-аналіз 52 епідеміологічних досліджень вказує на підвищений ризик розвитку раку яєчників у жінок, які застосовують ЗГТ порівняно із жінками, які ніколи не застосовували ЗГТ (ВР 1,43; 95 % ДІ 1,31–1,56). У жінок віком від 50 до 54 років, які застосовують ЗГТ протягом 5 років, ці результати спостерігаються із частотою один додатковий випадок на 2000. У жінок віком від 50 до 54 років, які не застосовують ЗГТ близько 2 жінок на 2000 будуть мати діагноз рак яєчників протягом періоду 5 років.

### 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 <sup>a</sup> |                                                                    |
| 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) |

<sup>a</sup> Дослідження за участю жінок 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)                                                                  |

<sup>a</sup> Без 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; пролактинома; жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; епілепсія, астма, порфірія, системний червоний вовчак; отосклероз; хорея; набряк Квінке, периферичні набряки, реакції гіперчутливості, включаючи висип та кропив'янку.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у періоді постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 5 років.

Не застосовувати лікарський засіб 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.**

Байєр АГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина.