Анжелик Микро



Код АТХ:

- G03FA17

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дроспиренон
- Эстрадиол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг + 0,5 мг. По 28 табл. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. 1 или 3 бл. в комплекте с кармашком для ношения блистера помещают в картонную пачку.

Состав:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
ядро	
активные вещества:	
дроспиренон (микронизированный)	0,25 мг
эстрадиола гемигидрат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол	0,5 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат —	

50,45 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон — 4 мг; магния стеарат — 0,8 мг	
оболочка пленочная: лак желтый — 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 сР) — 1,0112 мг, макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,464 мг; краситель железа оксид желтый — 0,12 мг	

Описание:

Круглые двояковыпуклые желтые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «EL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

Вид на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — желтая.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гормоны и их антагонисты

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — противоклимактерическое, эстроген-гестагенное.

Фармакодинамика

Препарат Анжелик® Микро содержит 17β-эстрадиол, химически и биологически идентичный эндогенному человеческому эстрадиолу, и синтетический прогестаген дроспиренон. 17β-эстрадиол обеспечивает замещение гормона во время и после менопаузы. Добавление дроспиренона обеспечивает контроль над кровотечениями и противодействует развитию вызванной эстрогенами гиперплазии эндометрия.

Эффекты дроспиренона

Дроспиренон оказывает очень сходные с естественным прогестероном фармакодинамические воздействия.

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

Непрерывная ЗГТ препаратом Анжелик® Микро позволяет избежать регулярных кровотечений отмены, которые наблюдаются при циклической или фазовой ЗГТ. В первые месяцы лечения кровотечения и мажущие выделения достаточно часто встречаются, но с течением времени их частота снижается.

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

Антиминералокортикоидная активность. Дроспиренон обладает способностью к конкурентному антагонизму с альдостероном. Гипотензивное действие наиболее выражено у женщин с повышенным АД при увеличении доз дроспиренона. После 8 нед терапии препаратом Анжелик® Микро у пациенток с повышенным АД показатели сАД/дАД заметно снизились (снижение на 12 и 9 мм рт.ст. по сравнению с исходными показателями, по сравнению с плацебо — на 3/4 мм рт.ст.; при оценке 24-часовых амбулаторных показателей АД по сравнению с исходными показателями отмечено снижение на 5/3 мм рт.ст., по сравнению с плацебо — на 3/2 мм рт.ст.). Действие препарата становится заметным через 2 нед, в то время как максимальный эффект достигается в течение 6 нед после начала терапии.

Не ожидается соответствующих изменений АД у женщин с нормальным АД.

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

Антиандрогенная активность. Подобно естественному прогестерону, дроспиренон обладает антиандрогенными свойствами.

Влияние на углеводный обмен. Дроспиренон не обладает ни глюкокортикоидной, ни антиглюкокортикоидной активностью и не оказывает влияние на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. При применении препарата Анжелик® Микро толерантность к глюкозе не нарушается.

Эффекты эстрадиола

Угасание функции яичников, сопровождаемое уменьшением продукции эстрогенов и прогестерона, приводит к развитию менопаузного синдрома, который характеризуется вазомоторными и органическими симптомами. ЗГТ показана для лечения этих симптомов.

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

Прочие эффекты эстрогенов включают снижение концентрации инсулина и глюкозы в крови, опосредованные рецепторами вазоактивные эффекты и независимое от рецепторов воздействие на гладкомышечные клетки стенок сосудов. Рецепторы эстрогенов были идентифицированы в сердце и коронарных артериях.

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

Терапия препаратом Анжелик® Микро в течение 2 лет приводила к увеличению МПКТ приблизительно на 3–5%, в то время как при приеме плацебо МПКТ снижалась примерно на 0,5%. Была обнаружена значительная статистическая разница между показателями МПКТ в костях таза у пациенток в группах активного лечения (с остеопенией и без остеопении) по сравнению с плацебо. Также отмечалось увеличение МПКТ во всем теле и в поясничном отделе позвоночника у пациенток из группы активного лечения.

Продолжительная ЗГТ снижает риск переломов периферических костей у женщин в постменопаузе без остеопороза. ЗГТ также положительно влияет на содержание коллагена в коже, плотность кожи и может задержать процесс образования морщин.

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

Прочие свойства

Препарат Анжелик® Микро положительно влияет на состояние здоровья и качество жизни. По данным опросника по женскому здоровью, благоприятное воздействие препарата Анжелик® значительно превысило эффект по сравнению с монотерапией эстрадиолом (абсолютный показатель).

Этот высокий показатель объясняется главным образом улучшением соматических симптомов, уменьшением выраженности ощущения беспокойства/страхов, а также когнитивных нарушений.

Наблюдательные исследования и исследование конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) вместе с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), проведенные *WHI* (*Women's Health Initiative* — Инициатива во имя здоровья женщин), свидетельствуют о снижении заболеваемости раком толстой кишки у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ.

В исследовании *WHI* при монотерапии эстрогенами с использованием ККЭ снижение данного риска не наблюдалось. Неизвестно, распространяются ли полученные данные также и на другие препараты для ЗГТ.

Фармакокинетика

Эстрадиол

Всасывание

После приема внутрь эстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Во время абсорбции и "первого прохождения" через печень эстрадиол в значительной степени метаболизируется с образованием эстрона, эстриола и эстрона сульфата. После перорального приема биодоступность эстрадиола составляет около 5%. C_{max} эстрадиола в плазме, составляющая приблизительно 16 пг/мл, обычно достигается через 2-8 ч после приема таблетки. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.

Распределение

При приеме внутрь препарата Анжелик Микро наблюдается постепенное изменение концентрации эстрадиола в плазме крови в течение 24 ч. Из-за циркуляции эстрогенсульфатов и глюкуронидов в широком диапазоне с одной стороны и кишечно-печеночной рециркуляции с другой, $T_{1/2}$ эстрадиола представляет собой сложный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в интервале 13-20 ч после приема внутрь.

Эстрадиол связывается неспецифически с сывороточным альбумином и специфически с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Свободная фракция эстрадиола составляет 1–2%, а фракция вещества, связанного с ГСПГ, находится в пределах 40-45%. После приема внутрь эстрадиол индуцирует образование ГСПГ, который влияет на

распределение сывороточных белков, вызывая увеличение ГСПГ-связанной фракции и уменьшение альбуминсвязанной и несвязанной фракции, указывая на нелинейность фармакокинетики эстрадиола после приема препарата Анжелик Микро. Кажущийся V_d эстрадиола после однократного в/в введения составляет около 1 л/кг.

Равновесная концентрация. При ежедневном применении препарата Анжелик Микро C_{ss} эстрадиола в плазме крови достигается приблизительно через 5 дней. Концентрация эстрадиола в плазме увеличивается приблизительно в 2 раза. В среднем концентрация эстрадиола в плазме крови находится в пределах от 12 пг/мл (минимальный уровень) до 29 пг/мл (максимальный уровень).

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется преимущественно в печени, а также частично и в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях. Эти процессы сопровождаются образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, каждый из которых обладает существенно меньшей эстрогенной активностью или вообще не имеют эстрогенной активности. Концентрация эстрона в плазме в 6 раз выше, чем эстрадиола. Концентрация в плазме крови конъюгатов эстрона в 26 раз выше, чем соответствующие концентрации свободного эстрона.

Выведение

Клиренс эстрадиола из плазмы – около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся почками и через кишечник с периодом полувыведения, равным приблизительно 24 ч.

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. Как указано в приведенной ниже таблице, C_{max} вещества в плазме крови достигается приблизительно через 1 ч после одно- и многократного приема препарата Анжелик Микро. Фармакокинетические характеристики дроспиренона зависят от полученной дозы в пределах 0.25-4 мг. Биодоступность составляет 76–85% и не зависит от приема пищи (при сравнении с приемом на голодный желудок).

Фармакокинетические параметры	**500 мкг эстрадиола/250 мкг дроспиренона**
C_{max}, ОД (нг/мл)	3.35
C_{max}, РС (нг/мл)	5.54
AUC (0-24 часа) ОД (нг/мл)	18.5
AUC (0-24 часа) РС (нг/мл)	46.6

ОД - однократная доза, РС - равновесное состояние

Распределение

C_{max} дроспиренона в плазме, составляющая около 3.35 нг/мл, достигается приблизительно через 1 ч после однократного и многократного приема дроспиренона в дозе 250 мкг. После этого наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в плазме с конечным $T_{1/2}$ около 35-39 ч.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и глобулином, связывающим кортикоиды (ГСК). Около 3-5% от общей концентрации дроспиренона в плазме не связано с белком.

Равновесная концентрация. C_{ss} достигается примерно через 5 дней ежедневного приема препарата Анжелик Микро. Вследствие длительного $T_{1/2}$ дроспиренона C_{ss} в 2-3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон в значительной мере метаболизирутся. Основными метаболитами в плазме являются кислотная форма дроспиренона и 4,5 дигидродроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита образуются без участия системы цитохрома Р450. Согласно данным in vitro дроспиренон в незначительной степени метаболизируется при участии изофермента CYP3A4.

Выведение

Клиренс дроспиренона из плазмы составляет 1.2-1.5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизмененном виде. Большая часть выводится почками и через кишечник в виде метаболитов в соотношении 1.2:1.4, с $T_{1/2}$ около 40 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушения функции печени. Фармакокинетика однократного перорального приема 3 мг дроспиренона в сочетании с 1 мг эстрадиола оценивалась у 10 пациенток женского пола с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и у 10 здоровых участниц, отобранных по возрасту, массе тела и курению в анамнезе. Средние профили "концентрация-время" в плазме для дроспиренона были сопоставимы между обеими группами женщин в фазу абсорбции/распределения со схожими показателями C_{max} и T_{max}, что позволяет сделать вывод о том, что нарушения функции печени не влияют на степень абсорбции. Средний $T_{1/2}$ в конечной фазе был дольше примерно в 1.8 раз, а системное воздействие увеличилось в 2 раза, что соответствует примерно 50% снижению кажущегося

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

Почечная недостаточность. Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дроспиренона (3 мг ежедневного приема в течение 14 дней) оценивалось у пациенток с нормальной функцией почек и у пациенток с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести. По достижении равновесного состояния концентрации дроспиренона в плазме в группе пациенток с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) были сопоставимы с таковыми в группе пациенток с нормальной функцией почек (КК>80 мл/мин). Концентрации дроспиренона в плазме в среднем были на 37% выше в группе участников с умеренной степенью тяжести нарушения функции почек (КК 30-50 мл/мин) по сравнению с участниками с нормальной функцией почек. Результаты линейно-регрессионного анализа показателей AUC дроспиренона (0-24 ч) в отношении КК выявили 3.5% повышение на фоне снижения КК на 10 мл/мин. Небольшое повышение не считается клинически значимым.

Этническая принадлежность. Влияние фактора этнической принадлежности на фармакокинетику дроспиренона (1-6 мг) и этинилэстрадиола (0.02 мг) оценивалось у молодых и здоровых пациенток из Европы и Японии после однократного и многократного ежедневного перорального применения. По результатам оценки был сделан вывод о том, что этнические различия между жительницами Европы и Японии не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику дроспиренона и этинилэстрадиола.

Показания к применению:

— заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

Противопоказания:

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

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— кровотечение из влагалища неуточненной этиологии;

— подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе;

— подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли;

— опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);

— тяжелые заболевания печени;

— тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (да нормализации показателей функции почек);

— острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия;

— тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе;

— наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов;

— выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);

— надпочечниковая недостаточность;

— нелеченная гиперплазия эндометрия;

— выраженная гипертриглицеридемия;

— порфирия;

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик Микро.

С осторожностью

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

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

Способ применения и дозы:

Если женщина *не принимает эстрогены или переходит на препарат Анжелик Микро с другого комбинированного препарата для непрерывного приема*, то она может начинать лечение в любое время.

Пациентки, которые *переходят на препарат Анжелик Микро с комбинированного препарата для циклического режима ЗГТ*, должны начинать прием после окончания текущего цикла терапии.

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием.

Ежедневно следует принимать по 1 таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают прием таблеток из новой упаковки препарата Анжелик Микро (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки.

Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки принимают независимо от приема пищи. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Прием препарата противопоказан у **детей и подростков до 18 лет.**

Пациентки пожилого возраста: нет данных о необходимости коррекции дозы у **женщин до 65 лет.** При применении препарата Анжелик Микро у **женщин старше 65 лет** следует принять во внимание информацию, представленную в подразделе "Деменция" раздела "Особые указания".

У **женщин с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести** дроспиренон переносится хорошо. Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции печени.**

У **женщин с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести** наблюдалось небольшое увеличение экспозиции дроспиренона, однако, предполагается, что оно не будет иметь клинического значения. Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции почек.**

Побочное действие:

Наиболее часто (≥6%) при применении препарата Анжелик Микро наблюдались болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, боли в животе (менее чем у 2% пациенток).

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

увеличением длительности лечения.

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

Нежелательные лекарственные реакции, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик Микро, представлены в таблице. Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/10, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**
Нарушения психики		
	Эмоциональная лабильность	
Со стороны обмена веществ и питания		
		Увеличение массы тела
Со стороны нервной системы		
		Мигрень
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
		Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения*
Со стороны пищеварительной системы		
	Боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе	
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы		
	Боль в молочной железе (включая дискомфорт в молочных железах, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей	Полип шейки матки, Рак молочной железы**

В клинических исследованиях неблагоприятные явления кодировали с использованием словаря MedDRA. Разные термины MedDRA, отражающие один и тот же медицинский феномен, группировали в одно неблагоприятное явление во избежание дублирования или неясности при описании истинного эффекта.

*Понятие "венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения" включает следующие медицинские термины: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического.
** Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам пострегистрационных наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик Микро.

Также о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени см. в разделах "Противопоказания" и "Особые указания".

В одном плацебо-контролируемом исследовании сообщалось о нежелательных реакциях, отмеченных с частотой ≥ 2%: головная боль (6% пациенток, принимавших препарат Анжелик Микро и 5% пациенток, получавших плацебо), тошнота (3.3% и 1.1% соответственно), диарея (2.2% и 0.6% соответственно), кандидозный вульвовагинит (5.5% и 0.6% соответственно), периферические отеки (2.2% и 1.1% соответственно).

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

Опухоли

-Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные)

-Гормонозависимые злокачественные опухоли или гормонозависимые предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик Микро)

-В эпидемиологических исследованиях ЗГТ с применением как только эстрогена, так и комбинации эстроген–прогестин связывали с небольшим увеличением риска возникновения рака яичников. Риск может быть более выражен при длительном применении препарата (несколько лет)

Другие состояния

- Желчнокаменная болезнь

- Деменция

- Рак эндометрия

- Артериальная гипертензия

- Нарушения функции печени

- Гипертриглицеридемия

- Изменения толерантности к глюкозе или инсулинорезистентности

- Увеличение размеров миомы матки

- Реактивация эндометриоза

- Пролактинома

- Хлоазма

- Желтуха и/или зуд, связанные с холестазом

- Возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорея

- У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов

- Гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Передозировка:

Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу.

В клинических исследованиях применение дроспиренона до 100 мг или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов с содержанием 4 мг эстрадиола хорошо переносилось.

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

Лечение: специфического антидота нет, лечение симптоматическое.

Применение при беременности и кормлении грудью:

ЗГТ противопоказана во время беременности или в период грудного вскармливания. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик Микро, препарат следует сразу же отменить.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Анжелик Микро

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

Препараты, увеличивающие клиренс половых гормонов (уменьшающие эффективность половых гормонов посредством индукции ферментов): фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, еще окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Препараты с вариабельным влиянием на клиренс половых гормонов: при одновременном назначении с *половыми гормонами*, многие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (препараты для лечения ВИЧ и вирусного гепатита С) могут приводить как к увеличению, так и к снижению концентрации эстрогена, прогестина или того и другого. Данные изменения могут в некоторых случаях быть клинически значимыми.

Препараты, снижающие клиренс половых гормонов (ингибиторы ферментов): мощные и умеренные ингибиторы

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

В исследовании действия многократных доз комбинации дроспиренона (3 мг/сут) и эстрадиола (1.5 мг/сут) параллельное применение в течение 10 дней сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола увеличило AUC (0-24 ч) дроспиренона в 2.30 раза (90% ДИ: 2.08, 2.54). Изменения концентрации эстрадиола не наблюдались, но AUC (0-24 ч) его менее активного метаболита эстрона увеличилась в 1.39 раза (90% ДИ: 1.27, 1.52).

Взаимодействие с алкоголем

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

Влияние препарата Анжелик Микро на другие лекарственные препараты

На основании исследований взаимодействия in vivo у добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин или мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что клинически значимое взаимодействие дроспиренона в дозе 3 мг с другими препаратами, матаболизируемыми посредством системы цитохрома P450 маловероятно.

Фармакодинамическое взаимодействие с гипотензивными препаратами и НПВП

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

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

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

Другие формы взаимодействия

Влияние на лабораторные тесты. Применение половых гормонов может влиять на точность результатов лабораторных тестов, включая биохимические показатели печени, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию протеинов в плазме (например, глобулина, связывающего половые гормоны) и фракции липидов/липопротеинов, на параметры коагуляции и фибринолиза. Колебания указанных параметров обычно остаются в рамках референсных значений. Толерантность к глюкозе не нарушалась при приеме препарата Анжелик Микро.

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат Анжелик Микро не применяется с целью контрацепции.

При подозрении на беременность следует приостановить прием таблеток до тех пор, пока беременность не будет исключена.

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

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

Венозная тромбоэмболия

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

Факторы высокого риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и ожирение с ИМТ более 30 кг/м^2. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

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

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

Необходимо оценить соотношения индивидуального риска и пользы лечения у женщин, применяющих препараты ЗГТ совместно с антикоагулянтами.

Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении ККЭ и МПА не было получено доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. В широкомасштабных клинических исследованиях комбинации ККЭ и МПА было выявлено возможное возрастание риска ИБС в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только ККЭ обнаружилось потенциальное уменьшение числа случаев ИБС среди женщин в возрасте 50-59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в двух крупномасштабных клинических исследованиях с использованием ККЭ как в виде монотерапии, так и в сочетании с МПА было выявлено возрастание риска развития инсульта на 30-40%. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов или на неперооральные способы применения.

Рак эндометрия

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

Рак молочной железы

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

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

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

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с ККЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0.77 (95% ДИ: 0.59-1.01) или 1.24 (95% ДИ: 1.01-1.54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для ЗГТ.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

При назначении препарата Анжелик Микро женщинам с факторами риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы) соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Рак яичников

Рак яичников встречается в популяции реже, чем рак молочной железы.

Мета-анализ 52 эпидемиологических исследований свидетельствует о некотором увеличении относительного риска развития рака яичников у женщин, получавших ЗГТ, в сравнении с женщинами, никогда не получавшими такое лечение (проспективные исследования: ОР 1.20, 95% ДИ 1.15-1.26; все исследования: ОР 1.14, 95% ДИ 1.10-1.19). У женщин, продолжающих получать ЗГТ, риск развития рака яичников был еще несколько увеличен (ОР 1.43, 95% ДИ 1.31-1.56).

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

Опухоли печени

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

Желчнокаменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Риск развития желчекаменной болезни увеличивается в 2-4 раза при лечении эстрогенами.

Деменция

Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препаратов, содержащих ККЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдалось в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих ККЭ, начат в ранней менопаузе.

Другие состояния/заболевания

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ.

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

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

Следующие состояния/заболевания могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ, и женщины с этими состояниями/заболеваниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия; доброкачественная опухоль молочной железы; бронхиальная астма; мигрень; отосклероз; системная красная

волчанка; малая хорея.

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

Доклинические данные по безопасности

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

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик Микро следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести общемедицинское и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже, чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не выявлено.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Anzhelik_Mikro