

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Angeliq
Анжелик

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа: 1 mg estradiol (като estradiol hemihydrate) и 2 mg drospirenone.

За помощни вещества, виж 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Червена, кръгла таблетка с изпъкнали страни, едната страна е шампована с буквите DL в правилен шестоъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Хормонално заместителна терапия при симптоми на естрогенен дефицит при постменопаузални жени, при които е преминала повече от една година от настъпването на менопауза.

Предпазване от остеопороза при жени в постменопауза, които са изложени на по-голям риск от бъдещи фрактури, с непоносимост или противопоказания към други лекарствени продукти, прилагани за предпазване от остеопороза.

(Виж още Раздел 4.4)

Опитът при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Жени, които не приемат хормонално заместителна терапия (ХЗТ) или жени, които преминават от продукт за непрекъсната комбинирана ХЗТ могат да започнат лечението по всяко време. При жени, които преминават от комбинирана циклична ХЗТ, лечението трябва да започне от деня след завършване на предишната схема.

- Дозировка

Приема се една таблетка дневно. Всеки блистер е за 28 дневна терапия.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-32668/22.03.25	
692/17-03.06	<i>Менк</i>



- Приложение

Таблетките се поглъщат цели с малко количество течност, независимо от приема храна. Лечението е непрекъснато, което означава, че следващата опаковка се започва веднага, без прекъсване. За предпочитане е таблетките да се приемат по едно и също време всеки ден. Ако е пропусната дадена таблетка, тя трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро. Ако са изминали повече от 24 часа, не е нужно да се взима допълнителна таблетка. Ако са пропуснати няколко таблетки, може да се появи вагинално кървене.

За лечение на постменопаузни симптоми трябва да се използва най-ниската ефективната доза.

За започване и продължаване на лечение на постменопаузни симптоми трябва да се използва най-ниската ефективната доза за най-кратко време (виж още Раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

- Недиагностицирано генитално кървене
- Рак на гърдата – доказан или suspekten или анамнеза за рак ан гърдата
- Известни или suspektnи естроген-зависими злокачествени тумори (напр. ендометриален карцином)
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Анамнеза за идиопатичен или настоящ венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболизъм)
- Активно или скорошно артериално тромбоемболично заболяване (като ангина пекторис, миокарден инфаркт)
- Остро чернодробно заболяване или данни за чернодробно заболяване в миналото до връщане на функционалните чернодробни изследвания в норма
- Порфирия
- Тежко нарушение на бъбречната функция или остра бъбречна недостатъчност
- Известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечението на постменопаузални симптоми ХЗТ трябва да бъде започната само за симптоми, които неблагоприятно влияят на качеството на живот. При всички случаи трябва да бъде направена внимателна оценка на рисковете и ползите поне веднъж годишно и ХЗТ трябва да бъде продължена само докато ползата надвишава риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване или подновяване на ХЗТ трябва да се смене пълна медицинска и семейна анамнеза. Според това и според противопоказанията и предупрежденията за употреба трябва да се физикален преглед (включително на таза и гърдите). По време на лечението се препоръчват периодични прегледи, като честотата и същността им се адаптират индивидуално за всяка жена. Жените трябва да бъдат уведомени за какви промени в гърдите трябва да съобщават на своя лекар или медицинска сестра. Трябва да бъдат



направени изследвания, включително мамография, в съответствие с настоящите скринингови практики, адаптирани според клиничните нужди на пациентката.

Състояния, изискващи наблюдение

Пациентката трябва да бъде наблюдавана, ако се появи и/или се обостри някое от следните състояния по време на бременност или при предишно хормонално лечение. Трябва да се вземе предвид, че тези състояния могат да се повторят или да се влошат по време на лечението с Angeliq, и особено:

- Лейомиома (маточни фиброзни тумори) или ендометриоза,
- Анамнеза или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (виж по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, т.е. 1-ва степен наследственост на рак на гърдата
- Хипертензия
- Чернодробни нарушения (т.е. Чернодробен аденом)
- Захарен диабет с или без съдови усложнения
- Холелитиаза
- Мигрена или (тежко) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно прекъсване на терапията:

Терапията трябва да бъде прекъсната в случай, че е открито противопоказание, както и в следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробните функции
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Нов пристъп на мигренозен тип главоболие
- Бременност

Ендометриална хиперплазия

Рискът от ендометриална хиперплазия или карцином се увеличава, когато естрогените се приемат самостоятелно за продължителен период от време (виж раздел 4.8). Добавянето на прогестоген за най-малко 12 дни на цикъл при не-хистеректомирани жени, значително намалява този риск.

През първите месеци на лечение може да се появят пробивно кървене и спотинг. Ако пробивното кървене или спотингът се появи известно време след терапията или продължи след прекъсването ѝ, трябва да бъдат направени изследвания за установяване на причината, включително и ендометриална биопсия, за да се изключи ендометриално малигнено заболяване.



Рак на гърдата

За повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинации от естроген и прогестоген или tibolone за ХЗТ в продължение на няколко години съобщават няколко източника - рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проучване на Инициатива за Женско Здраве (WHI) и епидемиологични проучвания, включително Million Women Study (MWS) (виж Раздел 4.8). При всички случаи на ХЗТ несъмнено се повишава рискът в рамките на няколко години употреба, като се увеличава с продължителността на приема, но се връща до нормалното ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на терапията.

В MWS проучването относителният риск от рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато е добавен прогестоген - последователно или продължително и независимо от типа на прогестогена. Няма данни за различие в риска при различните начини на приложение.

В WHI проучването непрекъснатата комбинирана терапия с конюгиран конски естроген и медроксипрогестерон ацетат (CEE + MPA) се свързва с рак на гърдата, който е бил незначително по-голям като размер и по-често е давал метастази в регионалните лимфни възли, в сравнение с плацебо.

ХЗТ, особено комбинираната - естроген и прогестоген, увеличава плътността на мамографското изображение, което може да се отрази негативно на възможността за рентгенологично откриване на рак на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с по-голям относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), като дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Резултатите от едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични проучвания показват два до три пъти по-висок риск за тези, които провеждат ХЗТ в сравнение с тези, които не провеждат такова. При жени, неприлагащи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите на ВТЕ, които ще се появят за период от 5 години, е около 3 на 1 000 жени на възраст между 50-59 години и 8 на 1 000 жени на възраст между 60-69 години. Установено е, че при здрави жени, които използват ХЗТ в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи на ВТЕ ще бъде между 2 и 6 (best estimate = 4) на 1 000 жени на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (best estimate = 9) на 1 000 жени на възраст 60-69 години. Появата на такова събитие е по-вероятна през първата година на ХЗТ отколкото по-късно.

Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват лична или семейна анамнеза за това, тежка форма на затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематодес (SLE). Няма общо становище относно вероятната роля на варикозните вени при ВТЕ.

Пациенти с данни на ВТЕ или известни тромбофилични състояния са с повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за този риск. Данни от личната или силно насочващи данни от семейната анамнеза за тромбоемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти, трябва да се проучат, за да се изключи предразположение към тромбофилия. Докато се направи пълна оценка на тромбофилните фактори или докато се започне лечение с антикоагуланти, провеждането на ХЗТ при такива пациенти трябва да се разглежда като



противопоказно. При жени, които вече са на лечение с антикоагуланти, следва внимателно да се преценят ползите и рисковете от провеждане на ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може да бъде временно повишен при продължително обездвижване, тежка травма или по-сериозна хирургическа намеса. Както при всички пациенти в следоперативен период, трябва да се обърне сериозно внимание на профилактичните мерки за предпазване от ВТЕ след хирургическата намеса. Когато хирургическа намеса е последвана от продължително обездвижване, особено при коремна или ортопедична операция на долните крайници, трябва да се обмисли временно прекъсване на ХЗТ 4 до 6 седмици преди операцията, ако това е възможно. Терапията не трябва да се подновява докато жената не е напълно раздвижена.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, приемът трябва да бъде спрял. Пациентките трябва да бъдат информирани, че следва незабавно да уведомят своите лекари, когато забележат потенциални тромбоемболични симптоми (това са болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Няма данни от рандомизирани контролирани клинични проучвания за благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система при продължителен прием на комбинирани конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА). Две големи клинични проучвания (WHI и HERS, т.е. Проучване върху сърдечна дейност и естроген/прогестин заместителна терапия) показват наличието на възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година на употреба и липса на общ благоприятен ефект. Относно други използвани за ХЗТ продукти, има само ограничени данни от рандомизирани контролирани изпитвания, проучващи въздействията при сърдечно-съдова заболяемост или смъртност. Следователно, не може със сигурност да се каже, че тези резултати се отнасят и за други използвани за ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо клинично проучване (WHI-проучване) показва, като вторичен изход, наличие на повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на продължително лечение с конюгирани естрогени и МРА. За жени, които не прилагат ХЗТ, е установено, че броят на случаите на инсулт, които ще се появят за период от 5 години е около 3 на 1 000 жени на възраст от 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст от 60-69 години. Преценено е, че за жени, които използват конюгирани естрогени в продължение на 5 години, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (best estimate = 1) на 1 000 потребители на възраст от 50-59 години и между 1 и 9 (best estimate = 4) на 1000 потребители на възраст от 60-69 години. Не е известно доколко повишеният риск може да се отнесе и към други продукти за ХЗТ.

Рак на яйчниците

Продължителната (не по-малко от 5-10 години) употреба на продукти за ХЗТ, съдържащи само естроген, при хистеректомирани жени, в някои епидемиологични проучвания се свързва с повишен риск от рак на яйчниците. Не е известно дали продължителната



употреба на комбинирана ХЗТ е причина за разлика в риска в сравнение с продукти съдържащи само естроген.

Други състояния

Естрогените могат да причинят задържане на течности и следователно пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност трябва да бъдат под наблюдение.

Жени със съществуваща преди това хипертриглицеридемия трябва да бъдат под контрол по време на заместването на естроген или хормонално заместителна терапия, тъй като има съобщения за единични случаи на значително повишение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит, при лечението с естроген при такова състояние.

Естрогените повишават нивото на тироксин свързващия глобулин (TBG), което води до повишено общия циркулиращ тиреоиден хормон, определено с йод-свързващ протеин (PBI), нивата на T4 (чрез колона или с радиоимунен метод) или нивата на T3 (чрез радиоимунен метод). Усвояването на T3 резин е намалено, което се отразява на повишения TBG. Концентрацията на свободни T4 и свободни T3 са непроменени. Други свързващи протеини могат да повишат нивата си в серума, като кортикоид-свързващ глобулин (CBG), свързващ полови хормон глобулин (SHBG), което води до повишена циркулация съответно на кортикостероидите и половите стероиди. Нивата на свободните или биологично активните хормони са непроменени. Други плазмени протеини могат да повишат стойностите си (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-I-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобрене на познавателната функция. Има известни доказателства от WHI проучването за повишен риск от възможна деменция при жени, които започват да използват непрекъснатата комбинирана ХЗТ (CEE и MPA) след 65 годишна възраст. Не е известно дали резултатите се отнасят и за по-млади постменопаузални жени или други продукти за ХЗТ.

Лекарственото вещество на Angeliq – прогестин е алдостеронов антагонист с умерено калий съхраняващо действие. В повечето случаи не може да се очаква повишение в нивата на калий. В едно клинично проучване, обаче, при някои пациенти с лека или умерена форма на бъбречно увреждане и съпровождащо лечение с калий-съхраняващи продукти, серумните нива на калий се повишават леко, но незначително, при прием на drospirenone. Тъй като при пациенти с бъбречна недостатъчност и нива на калия преди лечението в горната граница на нормата, екскрецията на калий може да бъде намалена, особено при съпровождащо лечение с калий-съхраняващи продукти. При такива пациенти се препоръчва регулярни изследвания за определяне на серумните нивата на калий през първия цикъл на лечение. Виж също Раздел 4.5.

В единични случаи може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидарум. Жени със склонност към образуване на хлоазма трябва да избягват да се излагат на слънце или ултравиолетово лъчение по време на провеждане на ХЗТ.



4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

- Влияние на други лекарствени продукти върху Angeliq

Метаболизмът на естрогените [и прогестогените] може да бъде ускорен при съпровождащо приложение на съединения, за които е известно, че индуцират метаболизиращите медикаментите ензими, особено цитохром Р450 ензимите. Такива продукти са антиконвулсанти (като phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) и анти-инфекциозни продукти (като rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir и nelfinavir, макар и известни като силни инхибитори, обратно - показват силни индуциращи свойства при едновременно приложение със стероидни хормони. Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените [и прогестогените].

В клиничен аспект ускореният метаболизъм на естрогени и прогестогени може да доведе до намален ефект и промени в характера на маточното кървене.

Основните метаболити на drospirenone се получават без участието на цитохром Р450 системата. Инхибиторите на тази ензимна система твърде вероятно биха повлияли метаболизма на drospirenone.

- Взаимодействие на Angeliq с други лекарствени продукти

Според проведените *in vitro* проучвания върху ензимното инхибиране и *in vivo* проведените проучвания върху взаимодействието медикамент-медикамент при жени доброволци с прилагане на орален омепразол като маркер субстрат, drospirenone не показва потенциал за повишаване плазмените нива на едновременно прилагани продукти.

- При пациенти без бъбречна недостатъчност, едновременното приложение на drospirenone и АСЕ-инхибитори и НСПВС не показва значим ефект върху серумния калий. В същото време едновременното приложение на Angeliq и алдостеронови антагонисти или калий съхраняващи диуретици не са били проучвани. В този случай серумният калий следва да се изследва през първия цикъл на лечение. Виж също Раздел 4.4.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Angeliq не е показан по време на бременност. Ако по време на лечението с Angeliq пациентката забременее, терапията трябва да бъде своевременно прекратена. Няма клинични данни за бременност при терапия с drospirenone. Проучванията с животни показват репродуктивна токсичност (виж Раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Резултатите от повечето епидемиологични проучвания към днешна дата съответстващи на непреднамерен контакт на плода с комбинация от естрогени с други прогестогени не показват наличие на тератогенен или фетотоксичен ефект.



Кърмене

Angeliq не е показан за приложение по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдаван ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

На таблицата по-долу (HARTS Body System and Dictionary Term) е представена честотата на нежеланите реакции на Angeliq. Тези резултати се базират на честотата на нежеланите реакции, регистрирана в хода на 4 клинични проучвания фаза III (n = 1532 жени изложени на риск) и се считат за възможно отнасящи се към лечение с 1 mg E2 в комбинация с 1, 2, или 3 mg DRSP.

В хода на лечението пробивното кърмене и спотинг са много чести. Честотата на кървенето намалява през първите няколко месеца от лечението. За по-нататъшна информация, свързана с кървенето, виж Раздел 5.1. Болката в гърдите е също много чест симптом, съобщаван приблизително от една на всеки пет жени.

Органна система	Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Рядко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
ОБЩО ЗА ОРГАНИЗМА	абдоминална болка или подуване, астения, болка в крайниците.	Болка в гърба или таза, втрисане, неразположение
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА	-	Мигрена, хипертензия, болка в гърдите, палпитации, варикозни вени, венозна тромбоза, повърхностен тромбофлебит, вазодилатация
ХРАНОСМИЛАТЕЛНА	Гадене	Стомашно-чревни нарушения, повишен апетит, абнормни чернодробни функционални изследвания.
МЕТАБОЛИЗЪМ И ХРАНЕНЕ	-	Генерализиран или локализиран оток, повишаване на телното, хиперлипемия.
МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА	-	Мускулни крампи, артралгия.
НЕРВНА СИСТЕМА	Главоболие, променливо настроението, горещи вълни, нервност.	Безсъние, замаяване, намалено либидо, смутена концентрация, парестезия, повишено изпотяване, тревожност, сухота в устата, вертиго.
ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА	-	Диспнея



Органна система	Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Рядко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
КОЖА и ПРИДАТЪЦИ	-	Алопеция, кожни нарушения или проблеми с косата, хирзутизъм.
СПЕЦИАЛИЗИРАНА СЕТИВНОСТ	-	Променен вкус
УРОГЕНИТАЛНА СИСТЕМА И МЛЕЧНИ ЖЛЕЗИ	Уголемяване на маточни фиброиди, цервикална неоплазма, левкорей, пробивно кървене, доброкачествени образувания на гърдата, уголемяване на гърдите.	Вулвовагинит, ендометриални или цервикални нарушения, дисменорея, яйчникова киста, инфекция на пикочните пътища или инконтиненция, уголемяване на гърдите.

Според резултатите от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано клинично изпитване - Women's Health Initiative (Инициатива за женско здраве) (WHI), общият риск от рак на гърдата се повишава с удължаване продължителността на ХЗТ при жени, провеждащи сега или неотдавна ХЗТ.

За ХЗТ само с естроген, оценката на относителния риск (RR) от повторен анализ на оригинални данни от 51 епидемиологични проучвания (при които $>80\%$ от провеждащите ХЗТ са прилагали ХЗТ само с естроген) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (Проучване милион жени)(MWS) е близка - съответно 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) и 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40).

При комбинирана естроген плюс прогестоген ХЗТ, няколко епидемиологични проучвания съобщават за по-висок общ риск от рак на гърдата в сравнение с прилагането само на естроген.

MWS проучването съобщава, че в сравнение с тези, които никога не са използвали такива продукти, прилагането на различни комбинации естроген-прогестоген ХЗТ е съпроводено с по-висок риск от рак на гърдата (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) отколкото при прилагането само на естрогени (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) или прилагането на tibolone (RR=1.45; 95%CI 1.25-1.68).

WHI проучването съобщава за оценка на риска от 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) след 5.6 години приложение на естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) при всички прилагали в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск изчислен на база MWS и WHI е представен по-долу:

MWS определят, на база известна средна честота на карцином на гърдата в развитите страни, че:

- При жени, които не прилагат ХЗТ, около 32 от всеки 1 000 ще бъдат с диагностициран рак на гърдата на възраст между 50 и 64 години.
- За 1000 прилагачи сега или доскоро ХЗТ, броят на допълнителните случаи за съответния период ще бъде:
- За прилагачи заместителна терапия само с естроген
 - между 0 и 3 (best estimate = 1.5) за приложение от 5 години



- между 3 и 7 (best estimate = 5) за приложение от 10 години.
- За прилагащи естроген плюс прогестоген комбинирана ХЗТ,
 - между 5 и 7 (best estimate = 6) за приложение от 5 години
 - между 18 и 20 (best estimate = 19) за приложение от 10 години

WHI проучването показва, че след 5.6 години проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен карцином на гърдата ще бъдат причинени от естроген-прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) на 10,000 жени-години.

На база изчисления върху резултатите от клиничното проучване, може да се направи следната оценка:

- За 1 000 жени в плацебо-групата
 - около 16 случая на инвазивен карцином на гърдата ще бъдат диагностицирани в рамките на 5 години.
- За 1000 жени, които прилагат естроген + прогестоген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде
 - между 0 и 9 (най-добра оценка = 4) за 5 години приложение.

Броят на допълнителните случаи на карцином на гърдата при жени, които прилагат ХЗТ е в широк аспект близък до този на жени, които започват ХЗТ независимо от възрастта в началото на терапията (между 45-65 години) (виж Раздел 4.4).

Ендометриален карцином

При жени с интактна матка рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на приложение на естрогени самостоятелно. Според данните от епидемиологичните проучвания най-добрата оценка за риска при жени, които не прилагат ХЗТ е около 5 на всеки хиляда, за които се очаква да бъдат с диагностициран ендометриален карцином на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата на естрогена, регистрираното повишение на риска от карцином на ендометриума при прилагащи само естроген е 2 до 12 пъти в сравнение с неприлагалите. Добавянето към естрогена на прогестаген силно намалява този повишен риск.

Съобщава се и за други нежелани реакции при лечение с естроген/прогестоген:

- Естроген-зависими неоплазми, доброкачествени и злокачествени, като карцином на ендометриума.
- Венозен тромбемболизъм, т.е. тромбоза на дълбоките вени на крака или таза и белодробен емболизъм, се среща по-често при прилагащите хормонално заместителна терапия в сравнение с неприлагащите такава. За допълнителна информация, виж Раздел 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.
- Инфаркт на миокарда и инсулт
- Заболяване на жлъчния мехур.
- Кожни и подкожни нарушения: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура.



- Възможна деменция (виж Раздел 4.4)

4.9 Предозиране

В клинични проучвания с мъже доброволци дози до 100 mg drospirenone се понасят добре. Базирайки се на общия опит с комбинирани орални контрацептиви, симптоми, които биха могли да се появят, са гадене и повръщане и – при млади момичета и някои жени – вагинално кървене. Няма специфични антидоти и в тази връзка лечението следва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Прогестогени и естрогени, комбинирани; АТС код G03F A

Estradiol

Angeliq съдържа синтетичен 17 β -estradiol, който е химично и биологично идентичен на ендогенен човешки estradiol. Той замества отпадналата естрогенна продукция при менопаузални жени и облекчава менопаузните симптоми. Естрогените предотвратяват загубата на костно вещество след менопауза или овариектомия.

Drospirenone

Drospirenone е синтетичен прогестоген.

Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелното приложение на естрогени повишава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Добавянето на прогестоген намалява, но не елиминира естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при не-хистеректомирани жени.

Drospirenone е с алдостерон-антагонистична активност. Поради това се наблюдава повишаване на екскрецията на натрий и вода и намалена екскреция на калий.

При проучвания върху животни drospirenone няма естрогенна, глюкокортикоидна или антиглюкокортикоидна активност.

Информация от клинични проучвания

- Облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит и характеристиките на кървене

Облекчаване на менопаузалните симптоми се постига през първите няколко седмици на терапията.

Аменорея се наблюдава при 73 % от жените по време на 10-12 месец от лечението. Пробивно кървене и/или спотинг има при 59 % от жените през първите три месеца от лечението и 27 % през месеци 10-12 от лечението.



- Превенция на остеопороза

Естрогенният дефицит в менопауза се свързва с повишена костна обмяна и намалена костна маса. Ефектът на естроген върху костната минерална плътност е дозово-зависим. Предпазването е ефективно по време на терапията. След прекратяване на ХЗТ започва загуба на костна маса със скорост, близка до тази при нелекувани жени.

Данните от WHI проучването и мета-анализ на други проучвания показват, че прилагането на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестоген – давано на предимно здрави жени – намалява риска от фрактура на бедрената кост, гръбначни прешлени и други остеопоротични фрактури. ХЗТ може да предотврати фрактури и при жени с ниска костна минерална плътност и/или доказана остеопороза, но данните за това са ограничени.

След 2 години лечение с Angeliq, увеличението на костната минерална плътност (BMD) на бедрена кост е $3.96 \pm 3.15\%$ (средно \pm SD) при остеопенични жени и $2.78 \pm 1.89\%$ (средно \pm SD) при пациенти без остеопороза. Процентът на жените, които задържат или повишават стойностите на BMD в зоната на бедрото е 94.4 % при остеопенични пациентки и 96.4 % при тези без остеопороза.

Angeliq има ефект и върху BMD на лумбални прешлени. Повишаването след 2 години е $5.61 \pm 3.34\%$ (средно \pm SD) при остеопенични жени и $4.92 \pm 3.02\%$ (средно \pm SD) при жени без остеопороза. Процентът на остеопеничните жени, които задържат или повишават стойностите на BMD в зоната на лумбалните прешлени, е 100 %, докато този процент е 96.4 % при жени без остеопороза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Drospirenone

- Абсорбция

След орално приложение drospirenone бързо и пълно се абсорбира. При еднократно приложение върхови серумни нива от около 21.9 ng/ml се достигат около 1 час след приемането. При многократно приложение максимална steady-state концентрация от около 35.9 ng/ml се постига след около 10 дни. Абсолютната бионаличност е между 76 и 85%. Съпроводящият прием на храна няма ефект върху бионаличността.

- Разпределение

След орално приложение серумните нива на drospirenone намаляват двуфазово, като се характеризират със средно терминално време на полу-живот от около 35 – 39 часа. Drospirenone се свързва със серумните албумини и не се свързва със секс-хормон свързващия глобулин (SHBG) или кортикоид свързващият глобулин (CBG). Само 3 - 5 % от



общата серумна лекарствена концентрация се намира под формата на свободни стероиди. Средният действителен обем на разпределение на drospirenone е 3.7 - 4.2 l/kg.

- **Метаболизъм**

Drospirenone се метаболизира напълно след орално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на drospirenone, получена от отварянето на лактонния пръстен, и 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, като и двата се формират без участие на P450 системата. И двата основни метаболита са фармакологично неактивни. Drospirenone се метаболизира в малка степен от цитохром P450 3A4 според данни получени *in vitro*. Клинични проучвания както и такива *in vitro* не показват наличие на инхибиращ ефект на DRSP върху CYP ензимите след прилагане на Angeliq.

- **Елиминиране**

Скоростта на метаболитния клирънс на drospirenone в серум е 1.2 - 1.5 ml/min/kg с индивидуални вариации от около 25 %. Drospirenone се екскретира само в изключително малки количества в непроменен вид. Метаболитите на drospirenone се екскретират с фекалии и урина в съотношение от около 1.2 до 1.4. Времето на полу-живот на метаболитната ескреция с урина и фекалии е около 40 часа.

- **Steady-state състояния и линейност**

При ежедневно орално приложение на Angeliq, концентрациите на drospirenone достигат steady-state състояния след около 10 дни. Серумните нива на drospirenone акумулират при фактор от около 2 до 3 в следствие на отношението на терминалното време на полу-живот и дозов интервал. В steady-state състояние след приложение на Angeliq средните серумни нива на drospirenone флукутират в границите на 14 – 36 ng/ml. Фармакокинетиката на drospirenone е дозово-пропорционална в рамките на диапазон на дозата от 1 до 4 mg.

Estradiol

- **Абсорбция**

След орално приложение estradiol се абсорбира бързо и пълно. При абсорбцията и първото преминаване през черния дроб estradiol се метаболизира почти напълно, което намалява абсолютната бионаличност на естроген след орално приложение до около 5% от дозата. Максимална концентрация от около 22 pg/ml се достига 6-8 след еднократно орално приложение на Angeliq. Приемът на храна не влияе на бионалчността на estradiol в сравнение с приема на празен стомах.

- **Разпределение**

След оралното приложение на Angeliq се наблюдават единствено постепенно променящи се серумни нива на estradiol в интервала на приложение от 24 часа. Поради големият циркулационен басейн на естроген сулфат и глюкорониди от една страна и ентерохепаталната циркулация от друга, терминалното време на полу-живот на estradiol



представлява сложен компонент, който зависи от всички тези процеси и е в диапазона на 13-20 h след оралното приложение.

Estradiol се свързва неспецифично със серумния албумин и специфично с SHBG. Само около 1-2 % от циркулиращия estradiol се намира като свободен стероид, 40-45 % е свързан с SHBG. Реалният обем на разпределение на estradiol след еднократно венозно приложение е около 1 l/kg.

- **Метаболизъм**

Estradiol се метаболизира бързо, като освен estrone и estrone sulfate се формират много други метаболити и конюгати. Estron и estriol са известни като фармакологично активни метаболити на estradiol; само estrone се появява в съответни концентрации в плазмата. Estrone достига 6-кратно по-високи серумни нива в сравнение с estradiol. Серумните нива на estrone съединенията са около 26 пъти по-високи от съответните концентрации на свободен estrone.

- **Елиминиране**

Установено е, че метаболитният клирънс е около 30 ml/min/kg. Метаболитите на estradiol се екскретират с урината и жлъчката с време на полу-живот от около 1 ден.

- **Steady-state състояния**

При ежедневно орално приложение на Angeliq, концентрациите на estradiol достигат steady-state състояния за около пет дни. Серумните нива на estradiol акумулират почти двукратно. Орално прилаганият estradiol индуцира образуването на SHBG, който влияе на разпределението по отношение на серумните протеини, като причинява повишаване на SHBG-свързаната фракция и намаление на албумин свързаната и несвързана фракция, което е показателно за линейност на фармакокинетиката на estradiol след приема на Angeliq. При интервал на дозиране от 24 часа, средните серумни нива в steady-state състояние на estradiol флукутират в диапазона 20-43 pg/ml след прилагането на Angeliq. Фармакокинетиката на estradiol е дозово-пропорционална на дози от 1 и 2 mg.

Специални популации

Чернодробна дисфункция

Фармакокинетиката на еднократна орална доза от 3 mg DRSP в комбинация с 1 mg estradiol (E2) е оценена при 10 жени със средно тежка форма на чернодробно увреждане (Индекс на Child Pugh B) и 10 жени с близка възраст, тегло и анамнеза за тютюнопушене. Средните стойности на DRSP концентрация-време профилите при двете групи жени във фазите абсорбция/разпределение са близки, със сходни стойности за S_{max} и t_{max} , което показва, че скоростта на абсорбция не се повлиява от чернодробното увреждане. Средното терминално време на полу-живот е около 1.8 пъти по-голямо и близо 50 % намаление на оралния клирънс (CL/f) се наблюдава при доброволци със средно тежко чернодробно увреждане, в сравнение с тези с нормална чернодробна функция.



Бъбречна недостатъчност

Ефектът на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на DRSP (3 mg дневно за 14 дни) е проучена при жени с нормална бъбречна функция и леко до средно тежко бъбречно увреждане. В steady-state състояние при лечение с DRSP, серумните нива на DRSP в групата с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr} , 50-80 mL/min) са сравними с тези на групата с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} , >80 mL/min). Серумните нива на DRSP са средно 37 % по-високи във групата със средно тежко увреждане на бъбреците (CL_{Cr} , 30 - 50 mL/min) в сравнение с тези от групата с нормална бъбречна функция. Анализ с линейна регресия на стойностите за DRSP AUC(0-24h) във връзка със стойностите на креатининовия клирънс показват 3.5 % повишение с 10 ml/min редукция на креатининов клирънс. Лекото повишение не се окачва да бъде клинично значимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията върху животни с estradiol и drospirenone показват наличието на очакваните естрогенни и гестагенни ефекти. Няма предклинични данни от някакво значение за предписващия, които да допълват вече включените данни в останалите раздели на Кратката характеристика на продукта.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate, Maize starch, Maize starch, pregelatinised, Povidone, Magnesium stearate

Материал за филм-покритието:

Hypromellose, Macrogol 6 000, Talc, Titanium dioxide (E 171), Ferric oxide, red (E 172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

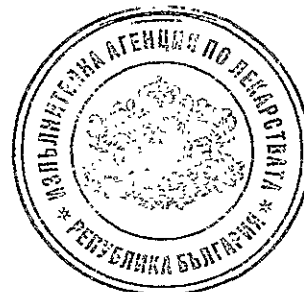
3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери с прозрачен поливинил филм (250 μ m) / алуминиево фолио (20 μ m) с 28 таблетки с маркирани дни от седмицата.



Опаковки от 1x28 таблетки и 3x28 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него, когато е приложимо

Няма специални изисквания.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering AG,
D-13342 Berlin, Germany

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

3 март 2004 г.

