

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Angeliq, 1 mg + 2 mg, tabletki powlekane

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera: 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci półwodzianu estradiolu i 2 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 46 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwonawa, okrągła tabletkę o wypukłych powierzchniach, z wytłoczonymi po jednej stronie literami DL, wpisanymi w regularny sześciokąt.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kobiety, które dotąd nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą HTZ, mogą rozpocząć leczenie w dowolnym czasie. Kobiety dotychczas stosujące sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu poprzedniego cyklu.

#### Dawkowanie

Jedna tabletkę na dobę. Każdy blister przeznaczony jest na 28 dni leczenia.

#### Sposób podawania: podanie doustne

Tabletkę należy połykać w całości, popijając płynem, niezależnie od posiłków. Leczenie jest ciągłe, co oznacza, że nie stosuje się przerw przed rozpoczęciem następnego opakowania. Zaleca się by tabletkę

przyjmować codziennie o tej samej porze. Jeżeli zapomni się przyjąć tabletkę, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania zapomnianej tabletki. W przypadku, kiedy pominięto przyjęcie kilku tabletek może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

W celu leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

### **Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów**

#### Dzieci i młodzież

Angeliq jest niewskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na potrzebę dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby drospirenon jest dobrze tolerowany (patrz punkt 5.2). Angeliq jest przeciwwskazany u kobiet, u których występuje ciężka choroba wątroby (patrz punkt 4.3). U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby, uważny nadzór jest niezbędny, a w przypadku pogorszenia się wskaźników czynności wątroby, należy zaprzestać stosowania u tych kobiet hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano niewielki wzrost ekspozycji na drospirenon, jednak bez klinicznie istotnego wpływu (patrz punkt 5.2). Angeliq jest przeciwwskazany u kobiet, u których występuje ciężka choroba nerek (patrz punkt 4.3).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Krwawienie z dróg rodnych, którego przyczyny nie wyjaśniono
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany
- Znane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy)
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał serca)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do normy
- Znana skłonność do zakrzepów, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4)
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Porfiria

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

##### Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ, należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także narządów miednicy mniejszej i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego. W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne. Częstość i charakter tych badań powinny być ustalone indywidualnie dla każdej pacjentki. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać swojemu lekarzowi lub pielęgniarce. Badania dodatkowe, w tym wykonywane odpowiednimi metodami obrazowania, np. mammografia, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi regułami badań przesiewowych, modyfikując je zależnie od indywidualnych potrzeb medycznych.

##### Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem leczniczym Angeliq może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki macicy lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz dalej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz dalej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

### Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia

Należy zaprzestać leczenia w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- Nowy rzut bólów głowy typu migrenowego
- Ciąża

### Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat.

U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu, cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu podczas 28-dniowego cyklu lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia. Jeśli krwawienie lub plamienie pojawia się po pewnym okresie leczenia albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego tej tkanki.

### Rak piersi

Ogólne dowody potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową lub stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

### Skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które stają się widoczne po około 3 (1-4) latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8).

### Terapia estrogenowa

Badanie WHI wykazało brak zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących wyłącznie estradiol jako HTZ. Badania obserwacyjne w większości wykazały niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi, które było mniejsze niż u pacjentek stosujących estrogen w połączeniu z progestagenem (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa radiologiczną gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne stwierdzenie raka piersi.

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ jest związana z 1,3 do 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość, także występująca u bliskich krewnych ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), ciąża i (lub) okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i rak. Nie ma zgodności co do roli żylakowatości w ŻChZZ.

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie po zabiegach planowych, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznowiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych, w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

W przypadku kobiet stale przyjmujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

### Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

### Udar niedokrwienny mózgu

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru

w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

### Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków, u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową lub złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

### Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.5).

### Inne stany

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, stąd też pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji.

Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, ocenianych na podstawie pomiarów jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) i stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejszone jest wiązanie T3 na żywicy, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmiennione. Mogą występować zwiększone stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykoidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Może wzrastać ilość innych białek w osoczu (angiotensynogenu, substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane na temat większego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zawarty w produkcie leczniczym Angeliq progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym słabe właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jednakże w badaniu klinicznym podczas stosowania drospirenonu, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas (takie jak inhibitory ACE, antagoniści konwertazy angiotensyny II lub NLPZ) dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego, zaleca się sprawdzać stężenie potasu w surowicy w trakcie pierwszego miesiąca leczenia pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w surowicy sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

U kobiet z podwyższonym ciśnieniem krwi może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi w trakcie stosowania produktu leczniczego Angeliq na skutek wykazywanej przez drospirenon aktywności antagonistycznej do aldosteronu (patrz punkt 5.1) Produktu leczniczego Angeliq nie należy stosować do leczenia nadciśnienia. Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone w oparciu o wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety z tendencją do rozwoju ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie stosowania HTZ.

Każda tabletką produktu leczniczego zawiera 46 mg laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: Informacje nt. jednocześnie przepisywanych leków powinny być konsultowane w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji:

##### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Angeliq

*Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji enzymów):*

Metabolizm estrogenów (i progestagenów) może ulec nasileniu na skutek równoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących produkty lecznicze, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) i przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Klinicznie wzmożony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do ich słabszego działania i zmian charakteru krwawień z macicy.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. Może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia terapii.



### *Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:*

Wiele kombinacji inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym połączeń z inhibitorami HCV może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu lub progestagenów w osoczu, jeśli stosowane są równocześnie z hormonami płciowymi. W rezultacie zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, informacje o jednocześnie przepisanych lekach przeciw HIV/HCV powinny być konsultowane w celu identyfikacji potencjalnych interakcji oraz ewentualnych zaleceń z tym związanych.

### *Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne)*

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia w osoczu progestagenu lub estrogenu albo obu tych składników. W badaniu z dawkowaniem wielokrotnym produktu skojarzonego zawierającego drospirenon (3 mg/dobę) z estradiolem (1,5 mg/dobę), równoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 (ketokonazolu) przez 10 dni zwiększało wartość AUC (0-24h) drospirenonu 2,30-krotnie (90% CI: 2,08, 2,54). Nie zaobserwowano żadnych zmian w przypadku estradiolu, choć wartość AUC (0-24h) estronu - słabiej działającego metabolitu estradiolu – zwiększyła się 1,39-krotnie (90% CI: 1,27, 1,52).

### Wpływ Angeliq na inne produkty lecznicze

In vitro, drospirenon wykazuje słabe lub umiarkowane zdolności hamowania aktywności następujących enzymów układu cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W oparciu o badania *in vivo* nad interakcjami w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substrat znacznikowy stwierdzono, że nie ma klinicznie istotnej interakcji drospirenonu w dawkach 3 mg i produktów leczniczych metabolizowanych przez układ cytochromu P-450.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Angeliq i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub inhibitorów ACE - antagonistów konwertazy angiotensyny II, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi jest mało prawdopodobne. Jednakże, jednoczesne stosowanie wszystkich trzech typów produktów leczniczych może spowodować niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u kobiet z cukrzycą.

U kobiet z nadciśnieniem i przyjmujących produkt leczniczy Angeliq oraz produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym może nastąpić dodatkowy spadek ciśnienia (patrz punkt 4.4).

### Wpływ hormonalnej terapii zastępczej z estrogenami na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny znacząco zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu, kiedy są podawane równocześnie, z powodu indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę nad napadami padaczkowymi. Pomimo że potencjalna interakcja między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą nie została zbadana, oczekuje się, że taka interakcja zachodzi, mogąc prowadzić do zmniejszenia kontroli nad napadami padaczki u kobiet przyjmujących oba produkty jednocześnie.

### Pozostałe interakcje

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone



hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AIAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

### *Testy laboratoryjne*

Stosowanie steroidów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośników) w osoczu, np. globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcji lipidowych / lipidowoproteinowych, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrylizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza oraz zwiększa stężenie aldosteronu w osoczu dzięki umiarkowanemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produkt leczniczy Angeliq nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Angeliq okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania drospirenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na połączenie estrogenów i progestagenów innych niż drospirenon nie wskazują na możliwość działania teratogennego lub fetotoksycznego.

### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Angeliq jest niewskazany w czasie laktacji.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Angeliq nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane uporządkowane według układu narządów zgodnie z nomenklaturą MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Działania niepożądane zostały zarejestrowane w 7 badaniach klinicznych Fazy III (n = 2424 kobiet), których związek z terapią produktem leczniczym Angeliq (1 mg E2 w skojarzeniu z 0,5, 1, 2 lub 3 mg drospirenonu - DRSP) uznano za co najmniej możliwy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból piersi (>10%) oraz podczas pierwszych kilku cykli leczenia, krwawienie i plamienie (>10%). Nieregularność krwawień zwykle mija przy kontynuacji leczenia (patrz punkt 5.1). Częstość występowania krwawień zmniejsza się w toku leczenia.

<b>Układ narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, anoreksja, zwiększony apetyt, hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne	depresja, chwiejność emocjonalna, nerwowość	zaburzenia snu, niepokój, zmniejszenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	parestezje, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia oka		zaburzenia oka, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach
Zaburzenia serca		palpitacje	
Zaburzenia naczyń		zator, zakrzepica żył, nadciśnienie, migrena, zakrzepowe zapalenie żył, żylaki	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, powiększenie brzucha	zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w jamie ustnej, wzdęcie, zaburzenia smaku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zaburzenia skóry, trądzik, łysienie, świąd, wysypka, hirsutyzm, choroby włosów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból w kończynach, ból pleców, bóle stawów, kurcze mięśni	ból mięśniowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia dróg moczowych, zakażenia dróg moczowych	

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	łagodne nowotwory piersi, powiększenie piersi, powiększenie mięśniaków macicy, łagodne nowotwory szyjki macicy, zaburzenia miesiączkowania, upławy	rak piersi, hiperplazja endometrium, łagodny nowotwór macicy, dysplazja piersi, zaburzenia macicy, zaburzenia jajników, zaburzenia szyjki macicy, ból miednicy, zaburzenia w obrębie pochwy i sromu, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, suchość pochwy	zapalenie jajowodów, mleczna wydzielina z brodawek sutkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, obrzęk miejscowy	uogólnione lub miejscowe obrzęki, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, wzmożona potliwość	dreszcze

Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA.

#### Dodatkowe informacje na temat specjalnych grup pacjentów

W 2 badaniach klinicznych opisywano następujące działania niepożądane u kobiet z nadciśnieniem, zaklasyfikowane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem produktem leczniczym Angeliq.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hiperkaliemia

#### Zaburzenia serca

Niewydolność serca, trzepotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT, kardiomegalia.

#### Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia aldosteronu we krwi

W związku ze stosowaniem produktów leczniczych do HTZ obserwowano następujące działania niepożądane: rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, ostuda oraz zapalenie krwotoczne skóry.

#### Ryzyko wystąpienia raka piersi

- Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.
- U pacjentek stosujących wyłącznie terapię estrogenową ryzyko to wzrasta w mniejszym stopniu niż u tych pacjentek, które stosowały produkty estrogenowo-progestagenowe.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).
- Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

#### **Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych**

**Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50–54 lata) <sup>a</sup>	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	13,3	1,6	8,0

<sup>a</sup> Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

**Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50–59 lat) <sup>*</sup>	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50	26,6	1,8	20,8

<sup>\*</sup> Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

**Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania**

Wiek (lata)	Ilość przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Współczynnik ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
<b>Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) <sup>a</sup>
<b>Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA) <sup>b</sup></b>			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

<sup>a</sup> Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

<sup>b</sup> Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.

**Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy**

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4). Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogeny, wzrost ryzyka raka błony

śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dołączenie progestagenu do terapii estrogenowej, przynajmniej przez 12 dni cyklu, może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy (RR – 1,0 (0,8-1,2)).

### **Rak jajnika**

Stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

### **Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej**

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

#### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu**

Wiek (lata)	Ilość przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki u 1000 kobiet stosujących HTZ
<b>Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ<sup>a</sup></b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ</b>			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

<sup>a</sup> Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii.

### **Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej**

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

### **Ryzyko udaru niedokrwiennego**

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5 – krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

#### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru<sup>a</sup> przy ponad 5-letnim stosowaniu**

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet stosujących HTZ
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

a Nie rozróżniano udaru niedokrwinnego od udaru krwotocznego.

#### Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym

- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Przynajmniej częściowe otępienie u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Al. Jerozolimskie 181C,  
02-222 Warszawa,  
Tel.: + 48 22 49 21 301,  
Faks: + 48 22 49 21 309,  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych przeprowadzanych w grupie ochotników płci męskiej dawki do 100 mg drospirenonu były dobrze tolerowane. Przedawkowanie może powodować nudności i wymioty, a u niektórych kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia. Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie powinno być objawowe.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone;

Kod ATC: G03F A17

#### Estradiol

Produkt leczniczy Angeliq zawiera syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej po menopauzie lub owariektomii.

#### Drospirenon

Drospirenon jest syntetycznym progestagenem.

Jako, że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu



macicy. Dodatek progestagenu zmniejsza, lecz nie eliminuje, indukowanego działaniem estrogenów ryzyka hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

Drospirenon wykazuje działanie antagonistyczne względem aldosteronu. Zatem w trakcie leczenia można obserwować zwiększenie wydalania sodu i wody oraz zmniejszenie wydalania potasu.

W badaniach na zwierzętach drospirenon nie wykazywał aktywności estrogenowej, glikokortykoidowej ani antyglukokortykoidowej.

### Wyniki badań klinicznych

- Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i korzystna zmiana profilu krwawień.

Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

Brak cyklicznych krwawień obserwowano u 73% kobiet w 10.-12. miesiącu leczenia.

Krwawienia i (lub) plamienia pojawiały się u 59% kobiet w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz u 27% w 10.-12. miesiącu terapii.

- Zapobieganie osteoporozie

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i zmniejszeniem masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od podanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuuje się terapię. Po przerwaniu HTZ następuje utrata masy kostnej z szybkością podobną do występującej u kobiet nieleczonych.

Dane z badania WHI oraz badań poddanych metaanalizie wykazują, że aktualnie stosowana HTZ za pomocą samych estrogenów bądź w skojarzeniu z progestagenami – prowadzona u na ogół zdrowych kobiet – zmniejsza ryzyko złamań kości udowej, kręgow oraz innych złamań osteoporotycznych. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością tkanki kostnej i (lub) stwierdzoną osteoporozą, jednak dowody potwierdzające to działanie są ograniczone.

Po 2 latach leczenia produktem leczniczym Angeliq zwiększenie gęstości mineralnej kości biodrowej (BMD) wynosiło 3,96 +/- 3,15% (wartość średnia +/- SD) u pacjentek z osteopenią i 2,78 +/- 1,89% (wartość średnia +/- SD) u pacjentek bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy biodra, wynosił 94,4% pacjentek z osteopenią oraz 96,4% pacjentek bez osteopenii.

Angeliq wywierał także wpływ na BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Zwiększenie po 2 latach wyniosło 5,61 +/- 3,34% (wartość średnia +/- SD) u kobiet z osteopenią i 4,92 +/- 3,02% (wartość średnia +/- SD) u kobiet bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy lędźwiowej, wynosił 100% pacjentek z osteopenią, podczas gdy u kobiet bez osteopenii wynosił on 96,4%.

- Aktywność antymineralokortykosteroidowa

Drospirenon ma właściwości antagonisty w stosunku do aldosteronu, co może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u kobiet z nadciśnieniem. W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, iż u pacjentek z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi leczonych produktem leczniczym Angeliq (n=123) przez okres 8 tygodni nastąpiło znaczne zmniejszenie wartości skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi (pomiar wykonany w gabinecie lekarskim w stosunku do wartości wyjściowych -12/-9 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-4 mm Hg; 24-godzinny pomiar w warunkach

ambulatoryjnych w stosunku do wartości wyjściowych -5/-3 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-2 mm Hg).

Produkt leczniczy Angeliq nie powinien być stosowany do leczenia nadciśnienia tętniczego krwi. Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Drospirenon

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 21,9 ng/ml, osiągane jest po upływie około 1 godziny od przyjęcia. Podczas podać wielokrotnych drospirenon osiąga maksymalne stężenie stacjonarne 35,9 ng/ml po upływie około 10 dni. Biodostępność całkowita waha się od 76 do 85%. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie ma wpływu na biodostępność.

- Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, które charakteryzuje średni końcowy okres półtrwania, wynoszący około 35-39 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia drospirenonu w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi 3,7-4,2 l/kg.

- Metabolizm

Drospirenon jest silnie metabolizowany po podaniu doustnym. Głównymi metabolitami obecnymi w osoczu są: kwasowa postać drospirenonu, powstająca wskutek otwarcia pierścienia laktonowego, oraz 4,5-dihydro-3-siarczan drospirenonu, utworzony w wyniku redukcji, a następnie przyłączenia grupy siarczanowej. Obydwa główne metabolity są nieaktywne farmakologicznie. Drospirenon ulega także metabolizmowi tlenowemu katalizowanemu przez CYP3A4.

- Eliminacja

Wskaźnik klirensu metabolicznego drospirenonu w surowicy wynosi 1,2-1,5 ml/min/kg, wykazując zmienność osobniczą rzędu około 25%. Drospirenon jest wydalany w niezmięnionej postaci jedynie w śladowych ilościach. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem, ze współczynnikiem wydalania wynoszącym od 1,2 do 1,4. Okres półtrwania dla wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

- Stan stacjonarny i liniowość

W wyniku podawania doustnego produktu leczniczego Angeliq stężenia drospirenonu osiągały stan stacjonarny po upływie około 10 dni. Stężenie drospirenonu w surowicy ulegało akumulacji z mnożnikiem o wartości od 2 do 3 w wyniku współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów pomiędzy dawkami. W stanie stacjonarnym po podaniu produktu leczniczego Angeliq średnie stężenia drospirenonu w surowicy ulegają fluktuacjom w przedziale od 14 do 36 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne drospirenonu są proporcjonalne do podanej dawki w przedziale od 1 do 4 mg.

## Estradiol

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym estradiol ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. W czasie absorpcji i pierwszego przejścia przez wątrobę estradiol w dużym stopniu ulega metabolizmowi, co zmniejsza biodostępność całkowitą po podaniu doustnym do około 5% dawki. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Angeliq maksymalne stężenia, wynoszące około 22 pg/ml, występowały po upływie 6-8 godzin. Przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na biodostępność estradiolu w porównaniu z zażywaniem produktu leczniczego na czczo.

- Dystrybucja

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Angeliq obserwowano jedynie stopniowe zmiany stężenia estradiolu w surowicy w zakresie przerw pomiędzy dawkami do 24 godzin. Z powodu dużej puli krążącej siarczanów i glukuronidów estrogenu z jednej strony, a recyrkulacji jelitowo-wątrobowej z drugiej strony, końcowy okres półtrwania estradiolu stanowi złożony parametr, zależny od wszystkich wspomnianych procesów i mieści się w przedziale 13-20 godzin po podaniu doustnym.

Estradiol wiąże się nieswoiście z albuminami oraz swoiście z SHBG. Jedynie około 1-2% krążącego estradiolu ma postać wolnego steroidu, natomiast 40-45% jest związane z SHBG. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

- Metabolizm

Estradiol jest szybko metabolizowany i oprócz estronu oraz siarczanu estronu w wyniku tego procesu powstaje duża liczba innych metabolitów i koniugatów. Estron i estriol są znane jako farmakologicznie czynne metabolity estradiolu; jedynie estron występuje w istotnych stężeniach w osoczu. Estron osiąga w surowicy mniej więcej 6-krotnie wyższe stężenia niż estradiol. Stężenia koniugatów estronu w surowicy są około 26 razy wyższe niż odpowiadające im stężenia wolnego estronu.

- Eliminacja

Stwierdzono, że klirens wynosi około 30 ml/min/kg. Metabolity estradiolu są wydalane wraz z moczem i żółcią przy okresie półtrwania wynoszącym około 1 doby.

- Stan stacjonarny i liniowość

W wyniku codziennego doustnego podawania produktu leczniczego Angeliq stężenia estradiolu osiągały stan stacjonarny po upływie około pięciu dni. Akumulacja powoduje mniej więcej 2-krotne zwiększenie stężenia estradiolu w surowicy. Doustnie podawany estradiol indukuje wytwarzanie SHBG, co wpływa na dystrybucję w obrębie białek osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami oraz niezwiązanej. Wskazuje to na nieliniowość farmakokinetyki estradiolu po przyjęciu produktu leczniczego Angeliq. Przy odstępach w dawkowaniu wynoszących 24 godziny średnie stężenia estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu produktu leczniczego Angeliq mieszczą się w przedziale 20-43 pg/ml. Parametry farmakokinetyczne estradiolu są proporcjonalne do podanej dawki przy dawkach wynoszących 1 i 2 mg.

## Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

- Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki 3 mg DRSP w skojarzeniu z 1 mg estradiolu (E2) oceniono u 10 pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child

Pugh) oraz u 10 zdrowych uczestniczek odpowiadających pierwszej grupie pod względem wieku, masy ciała i wywiadu dotyczącego palenia tytoniu. Profile średniego stężenia DRSP w surowicy podczas fazy absorpcji, dystrybucji były porównywalne w obu grupach kobiet, z podobnymi wartościami  $C_{max}$  i  $t_{max}$ , co sugeruje, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na absorpcję. U ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z tymi o prawidłowej czynności średni okres półtrwania w fazie końcowej był około 1,8 razy wyższy; stwierdzono także około 50% zmniejszenie pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/f).

- Zaburzenia czynności nerek

Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę DRSP (3 mg na dobę przez 14 dni) badano w grupie uczestniczek z prawidłową czynnością nerek oraz jej łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami. W stanie stacjonarnym stężenia DRSP w surowicy w grupie z nieznacznym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny CLcr 50-80 ml/min) były porównywalne ze stężeniami w grupie z prawidłową czynnością nerek (CLcr >80 ml/min). Stężenia DRSP w surowicy w grupie z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek były średnio o 37% większe (CLcr 30-50 ml/min) w porównaniu z grupą o prawidłowej czynności nerek. Liniowa analiza regresji wartości pola pod krzywą stężeń DRSP (0-24 godzin) w odniesieniu do klirensu kreatyniny ujawniła 3,5-procentowe zwiększenie, towarzyszące zmniejszeniu klirensu kreatyniny o 10 ml/min. Nie należy się spodziewać klinicznego znaczenia tego niewielkiego zwiększenia.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań działania estradiolu i drospirenonu, przeprowadzonych na zwierzętach, wykazały spodziewane działania typowe dla estrogenów i gestagenów. Nie ma istotnych dla lekarza zapisujących produkt leczniczy przedklinicznych danych o bezpieczeństwie, innych niż te, które zostały zawarte w pozostałych rozdziałach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 6 DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia kukurydziana, żelowana

Powidon

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)

Makrogol 6000

Talk (E553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

5 lat

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z przezroczystej folii poliwinylowej (250 µm) / folii aluminiowej (20 µm) z nadrukowanymi dniami tygodnia oraz 28 tabletkami.

Opakowania 1x28 tabletek oraz 3x28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

### **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11478

### **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

29.04.2005 r., 20.04.2009 r.

### **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.01.2024