

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Angeliq 1 mg/2 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg estradiola (v obliki estradiol hemihidrata) in 2 mg drospirenona.

Pomožna snov z znanim učinkom: 46 mg laktoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta  
svetlo rdeča, okrogla tableta z izbočenima ploskvama in z vtisnjeno oznako DL v pravilnem šestkotniku na eni strani

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za lajšanje simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah, vsaj eno leto po menopavzi
- preprečevanje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah, pri katerih obstaja povečano tveganje za zlome, in ki ne prenašajo drugih zdravil za preprečevanje osteoporoze, ali imajo kontraindikacije zanje (glejte tudi poglavje 4.4)

Izkušenj z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, je malo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ženske, ki ne uporabljajo hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) ali ženske, ki prehajajo z drugega neprekinjenega kombiniranega zdravljenja, lahko začnejo zdravljenje z zdravilom Angeliq kadar koli. Ženske, ki prehajajo s cikličnega, sekvenčnega kombiniranega HNZ, naj začnejo zdravljenje z zdravilom Angeliq na dan, ki sledi dnevu, ko so končale predhodno zdravljenje.

#### Odmerjanje

Vzame se ena tableta na dan. En pretisni omot zadostuje za 28 dni zdravljenja.

#### Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine ne glede na vnos hrane. Zdravljenje je neprekinjeno, kar pomeni, da je treba takoj, ko bolnica porabi eno škatlo tablet brez presledka nadaljevati z jemanjem tablet iz nove škatle. Tablete je najbolje jemati vsak dan ob isti uri. Če bolnica pozabi vzeti tableto, mora pozabljeno tableto vzeti takoj, ko je mogoče. Če je minilo že več kot 24 ur, bolnici ni treba vzeti dodatne tablete. Če bolnica pozabi vzeti več tablet, se lahko pojavijo krvavitve iz nožnice.

Zdravljenje pomenopavznih simptomov je treba začeti in nadaljevati z najmanjšim učinkovitim odmerkom. Zdravljenje naj traja čim krajši čas (glejte tudi poglavje 4.4).

### **Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov**

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Angeliq ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnicah.

#### Starejše bolnice

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri starejših bolnicah.

#### Bolnice z okvaro jeter

Ženske z blago do zmerno okvaro jeter dobro prenašajo drospirenon (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Angeliq je kontraindicirano pri ženskah s hudo boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3). Ženske z okvarjenim delovanjem jeter je treba skrbno spremljati in v primeru poslabšanja izvidov jetrnih testov uporabo HNZ prekiniti (glejte poglavje 4.4).

#### Bolnice z okvaro ledvic

Pri ženskah z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili rahlo povečanje izpostavljenosti drospirenonu vendar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Angeliq je kontraindicirano pri ženskah s hudo boleznijo ledvic (glejte poglavje 4.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

- diagnostično neopredeljena krvavitev iz spolovil
- obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem
- znani ali domnevni, od estrogenov odvisni maligni tumorji, npr. rak endometrija
- nezdravljena hiperplazija endometrija
- predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- obstoječa ali pred kratkim prebolela arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo
- znane trombofilne motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4)
- huda okvara ledvic ali akutna odpoved ledvic
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- porfirija

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se HNZ uvede samo za simptome, ki negativno vplivajo na kakovost življenja. Vsaj enkrat na leto je treba pri vseh, ki uporabljajo HNZ, natančno oceniti razmerje tveganja in koristi, HNZ pa nadaljevati le, dokler so koristi zdravljenja večje od tveganja.

Dokazov o tveganjih, povezanih s HNZ, pri zdravljenju prezgodnje menopavze, je malo. Ker je absolutno tveganje pri mlajših ženskah manjše, je lahko razmerje koristi in tveganj pri njih bolj ugodno kot pri starejših.

#### Zdravniški pregled/kontrolni pregled

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba opraviti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Pri kliničnem pregledu (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) je treba upoštevati anamnezo, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. Med zdravljenjem so priporočljivi občasni pregledi, katerih pogostost in vrsta morata biti prilagojena

posameznici. Ženskam je treba svetovati, o katerih spremembah v dojkah morajo takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro. Preiskave, tudi ustrezne slikovne preiskave npr. mamografijo, je treba izvajati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

### Stanja, ki jih je treba spremljati

Če ima bolnica prisotno ali že prebolelo katero od spodaj naštetih stanj, oziroma če se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem, jo je treba natančno spremljati.

Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Angeliq ponovijo ali poslabšajo predvsem naslednje bolezni:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza
- dejavniki tveganja za trombembolične motnje (glejte spodaj)
- dejavniki tveganja za pojav od estrogenov odvisnih tumorjev, npr. dedna nagnjenost za raka dojke v prvem družinskem kolenu
- hipertenzija
- bolezni jeter (npr. adenom jeter)
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žil ali brez nje
- holelitiaza
- migrena ali (hud) glavobol
- sistemski eritematozni lupus
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

### Razlogi za takojšnje prenehanje zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če zanj obstaja kontraindikacija, ali zaradi stanj kot so:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter
- pomembno zvišanje krvnega tlaka
- novonastali migrenski glavobol
- nosečnost

### Hiperplazija in rak endometrija

Pri ženskah z intaktno maternico se med dolgotrajnim jemanjem samih estrogenov poveča tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Opisano povečano tveganje za raka endometrija je med ženskami, ki uporabljajo samo estrogene, od 2- do 12-krat večje kot pri ženskah, ki ne uporabljajo estrogenov, in je odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Tveganje lahko ostane večje še vsaj 10 let po prenehanju zdravljenja.

Ciklično dodajanje progestogena vsaj 12 dni na mesec med 28 dnevnim ciklusom ali neprekinjeno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje pri ženskah, ki nimajo odstranjene maternice, prepreči povečano tveganje, ki je povezano s samo estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavi madeži. Če se pojavijo po nekaj časa trajajoči uporabi zdravila oziroma se nadaljujejo po prekinitvi zdravljenja, je treba raziskati vzroke, kar lahko vključuje tudi biopsijo endometrija za izključitev raka endometrija.

### Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

### Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje

V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in metaanalizi prospektivnih epidemioloških študij so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1–4) letih (glejte poglavje 4.8).

#### *Samo estrogensko zdravljenje*

V študiji WHI niso ugotovili zvečanega tveganja za raka dojke pri ženskah brez maternice, ki so uporabljale samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem zvečanju tveganja za raka dojke, ki je manjše kot pri ženskah, ki so uporabljale kombinacije estrogena in progesterona (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, predvsem kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje poveča gostoto dojk na mamografskih posnetkih, kar lahko oteži radiološko odkrivanje raka dojke.

### Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Tveganje za pojav takšnih stanj je večje v prvem letu HNZ kot kasneje (glejte poglavje 4.8).

Med splošno znanimi dejavniki tveganja za VTE so uporaba estrogenov, starost, večji kirurški poseg, debelost v osebni ali družinski anamnezi (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>), nosečnost / obdobje po porodu, sistemski eritematozni lupus (SEL) in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja.

Bolnice z znanimi trombofiličnimi motnjami imajo povečano tveganje za VTE, ki ga HNZ lahko še poveča. Zato je HNZ pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Kot pri vseh bolnikih je treba po kirurških posegih za preprečevanje VTE upoštevati profilaktične ukrepe. Če bo po načrtovanem kirurškem posegu sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo 4 do 6 tednov pred kirurškim posegom s HNZ začasno prenehati. Zdravljenja se ne sme ponovno začeti, dokler ženska ni povsem pokretna.

Pri ženskah, ki v osebni anamnezi nimajo VTE, imajo pa sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v zgodnji starosti, se lahko naredi presejalni test. Pred tem je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (pri presejalnem testu se odkrije le del motenj strjevanja krvi). Če je nagnjenost k strjevanju krvi (trombofilija) povezana s trombozami pri družinskih članih ali če je motnja »huda« (npr. pomanjkanje antitrombina, pomanjkanje proteina S ali proteina C ali kombinacija motenj), je HNZ kontraindicirano.

Pri ženskah, ki že prejemajo kronično antikoagulantno zdravljenje, je treba natančno pretehtati razmerje koristi in tveganja HNZ.

Če se po uvedbi HNZ pojavi VTE, je treba uporabo zdravila prekiniti. Bolnice je treba opozoriti, da se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo morebitni simptomi trombembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

### Koronarna bolezen srca (KBS)

Z randomiziranimi nadzorovanimi kliničnimi študijami niso dokazali, da so ženske z ali brez obstoječe koronarne bolezni srca, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ, zaščitene pred miokardnim infarktom.

Med kombiniranim estrogensko-progestogenskim HNZ je relativno tveganje za KBS nekoliko povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezni koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je število dodatnih primerov koronarne bolezni srca zaradi kombiniranega estrogensko-progestogenskega zdravljenja pri zdravih ženskah v obdobju, ki je blizu menopavze, zelo majhno, vendar se s starostjo poveča.

### Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali časom od menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.8).

### Rak jajčnika

Rak jajčnika se pojavlja dosti redkeje kot rak dojke. Epidemiološki podatki iz obsežnih meta-analiz kažejo na rahlo povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, kar postane očitno po 5 letih uporabe in se sčasoma zmanjša po prenehanju zdravljenja.

Nekatere druge študije, med njimi tudi študija WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranega HNZ lahko povezana s podobnim ali nekoliko manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

### Hepatitis C

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

### Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali HNZ skrbno spremljati, ker so pri njih med estrogenskim zdravljenjem poročali o redkih primerih velikega povečanja vrednosti trigliceridov v plazmi, kar je privedlo do pankreatitisa.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni povečajo vrednosti tiroksin vežočega globulina (TBG), in tako povečajo vrednosti celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z jodom vezanim na beljakovino (PBI), vrednosti T4 (s kolono ali radioimunskim preizkusom) ali T3 (z radioimunskim preizkusom). Zaradi povečanih vrednosti TBG se vezava T3 na smole zmanjša. Koncentraciji prostega T4 in prostega T3 sta nespremenjeni. Vrednosti drugih vezalnih beljakovin, npr. kortikoide vežočih globulin (CBG) ali spolne hormone vežočih globulin (SHBG), so lahko v serumu povečane, kar povzroči povečanje vrednosti kortikosteroidov oziroma spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih ali biološko

aktivnih hormonov so nespremenjene. Vrednosti drugih beljakovin v plazmi (angiotenzinogen/renin substrat,  $\alpha_1$ -antitripsin, ceruloplazmin) se lahko povečajo.

HNZ ne izboljšuje kognitivnega delovanja. Obstaja nekaj izsledkov o večjem tveganju za pojav verjetne demence pri ženskah, ki začnejo neprekinjeno kombinirano ali samo estrogensko HNZ uporabljati po 65. letu starosti.

Progestogen v zdravilu Angeliq je antagonist aldosterona in zadržuje kalij v telesu. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija v serumu. V klinični študiji so pri nekaj bolnicah z blago ali zmerno okvaro ledvic, ki so sočasno prejemale zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II ali nesteroidna protivnetna zdravila), med uporabo drospirenona opazili rahlo, vendar nepomembno povečanje vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motnjo delovanja ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred začetkom zdravljenja v zgornjem delu referenčnega območja, priporočljivo prvi mesec zdravljenja preverjati vrednosti kalija v serumu; še posebej pri sočasni uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (glejte tudi poglavje 4.5).

Drospirenon deluje kot antagonist aldosterona, zato se lahko, ženskam z zvišanim krvnim tlakom, krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Angeliq zniža (glejte poglavje 5.1). Zdravila Angeliq se ne sme uporabljati za zdravljenje hipertenzije. Ženske s hipertenzijo je treba zdraviti v skladu s smernicami za zdravljenje hipertenzije.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnosti kloazme. Ženske, nagnjene h kloazmi, se morajo med HNZ izogibati izpostavljanju soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Ena tableta zdravila vsebuje 46 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

##### Učinki drugih zdravil na zdravilo Angeliq

*Učinkovine, ki povečujejo očistek spolnih hormonov (zmanjšujejo učinkovitost zaradi indukcije encimov)*

Presnova estrogenov (in progestogenov) se lahko poveča pri sočasni uporabi učinkovin, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, predvsem encime citokroma P450, kot so npr. antikonvulzivi (npr. barbiturati, fenitoin, primidon, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) in morda tudi felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topirammat in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestogenov zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice.

Indukcijo encimov je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Na splošno je največja indukcija encimov vidna po nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

*Učinkovine z različnimi učinki na očistek spolnih hormonov*

Pri sočasnem zdravljenju s spolnimi hormoni lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije z zaviralci HCV, povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Za ugotavljanje morebitnih interakcij in z njimi povezanih priporočil je treba prebrati navodila za predpisovanje zdravil za zdravljenje HIV/HCV, ki se uporabljajo sočasno.

### *Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek spolnih hormonov (zaviralci encimov)*

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4 kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije progestina ali estrogena ali obeh. V študiji z večkratnim odmerjanjem kombinacije drospirenona (3 mg/dan) / estradiola (1,5 mg/dan) je 10-dnevna sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola povečala AUC (0–24h) drospirenona 2,30-krat (90 % CL: 2,08; 2,54). Za estradiol niso opazili spremembe, čeprav se je AUC (0–24 h) njegovega manj učinkovitega presnovka estrona povečal za 1,39-krat (90 % CL: 1,27; 1,52).

### Učinki zdravila Angeliq na druga zdravila

*In vitro* drospirenon šibko do zmerno zavira encime citokroma P450 kot so CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Glede na študije medsebojnega delovanja *in vivo* pri prostovoljkah, ki so uporabljale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalec, klinično pomembno medsebojno delovanje drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih zdravil s pomočjo encimov citokroma P450 ni verjetno.

Ni verjetno, da bi sočasna uporaba zdravila Angeliq in nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zaviralcev ACE / antagonistov receptorjev angiotenzina II, povečala koncentracijo kalija v serumu. Sočasna uporaba teh treh vrst zdravil lahko malo poveča vrednosti kalija v serumu, izraziteje pri ženskah s sladkorno boleznijo.

Ženskam s hipertenzijo, ki jemljejo zdravilo Angeliq in antihipertenzivna zdravila, se lahko krvni tlak dodatno zniža (glejte poglavje 4.4).

### Druge interakcije

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

### *Laboratorijske preiskave*

Uporaba spolnih hormonov (steroidov) lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemske koncentracije (nosilnih) beljakovin, npr. na spolne hormone vežočni globulin, in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon s svojim blagim antimineralokortikoidnim učinkom poveča aktivnost renina in količino aldosterona v plazmi.

### Vpliv estrogenskega HNZ na delovanje drugih zdravil

Dokazano je, da hormonski kontraceptivi, ki vsebujejo estrogene, ob sočasnem jemanju z lamotriginom zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina opazno zmanjšajo njegove plazemske koncentracije. Zato lahko pride do zmanjšane nadzora konvulzij. Čeprav morebitnega medsebojnega delovanja med hormonskim nadomestnim zdravljenjem in lamotriginom niso proučevali, je podobno medsebojno delovanje pričakovano in lahko pri ženskah, ki jemljejo obe zdravili sočasno, povzroči zmanjšan nadzor konvulzij.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zdravilo Angeliq ni indicirano za uporabo med nosečnostjo. Če uporabnica v času zdravljenja z zdravilom Angeliq zanosi, je treba z zdravljenjem takoj prenehati. Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi drospirenona med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Izsledki večine do sedaj opravljenih epidemioloških študij glede nenamerne izpostavljenosti ploda kombinaciji estrogenov z drugimi progestogeni ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

### Dojenje

Zdravilo Angeliq ni indicirano za uporabo med dojenjem.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Angeliq nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj. Neželeni učinki so bili zabeleženi v sedmih kliničnih študijah III. faze (n = 2424 žensk) in jih ocenjujejo kot vsaj možno povezane z zdravilom Angeliq (odmerki estradiola 1 mg/drospirenona 0,5, 1, 2 ali 3 mg).

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih kot so bolečine v prsnem košu (> 10 %) in, v prvih nekaj mesecih zdravljenja, krvavitve in krvavi madeži (> 10 %). Neobičajne krvavitve običajno minejo v nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Pogostost krvavitev se s trajanjem zdravljenja zmanjšuje.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (&lt; 1/1000)</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase ali zmanjšanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit, hiperlipemija	
Psihiatrične motnje	depresija, spremembe razpoloženja, živčnost	motnje spanja, anksioznost, zmanjšanje libida	
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, motnje koncentracije, omotica	vrtočlavlava
Očesne bolezni		bolezni oči, motnje vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus
Srčne bolezni		palpitacije	
Žilne bolezni		embolizem, venska tromboza, hipertenzija, migrena, tromboflebitis, varikozne vene	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (&lt; 1/1000)</b>
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea, povečan trebuh	prebavne motnje, diareja, zaprtje, bruhanje, suha usta, flatulenca, motnje okusa	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni izvidi jetrnih testov	žolčni kamni
Bolezni kože in podkožja		kožne bolezni, akne, alopecija, pruritus, izpuščaj, hirsutizem, bolezni las	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih, mišični krči	mialgija
Bolezni sečil		bolezni sečil, okužbe sečil	
Motnje reprodukcije in dojk	benigni tumor v dojk, povečanje dojk, povečanje miomov v maternici, benigni tumor na materničnem vratu, menstrualne motnje, izcedek iz nožnice	rak dojke, hiperplazija endometrija, benigni tumor v maternici, fibrocistične dojke, spremembe v maternici, na jajčnikih, materničnem vratu, bolečine v predelu medenice, vulvovaginalne spremembe, kandidoza v nožnici, vaginitis, suhost nožnice	salpingitis, galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, lokalizirani edemi	generalizirani edemi, bolečine v prsnem košu, oslabeledost, prekomerno potenje	mrzlica

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

#### Dodatne informacije o posebnih populacijah

V dveh kliničnih študijah pri ženskah s hipertenzijo so zabeležili naslednje neželene učinke, ki so jih raziskovalci opredelili kot vsaj možno povezane z uporabo zdravila Angeliq.

#### Presnovne in prehranske motnje hiperkaliemija

#### Srčne bolezni

srčno popuščanje, undulacija atrijskih, podaljšanje QT intervala, kardiomegalija

#### Preiskave

povečane vrednosti aldosterona v krvi

V povezavi z zdravili za hormonsko nadomestno zdravljenje so poročali o naslednjih neželenih učinkih: nodozni eritem, multiformni eritem, kloazma in hemoragični dermatitis.

#### **Tveganje za raka dojke**

- Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, obstaja do 2-krat večje tveganje za raka dojke.
- Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje, je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progesterona.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

### Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 5-letnem obdobju (50–54 let) <sup>a</sup>	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinacija estrogena in progesterona</b>			
50	13,3	1,6	8,0

**a** Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opomba: ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale hormonskega nadomestnega zdravljenja v 10-letnem obdobju (50–59 let) <sup>a</sup>	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih
<b>Samo estrogensko HNZ</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinacija estrogena in progesterona</b>			
50	26,6	1,8	20,8

**a** Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Opomba: ker se osnovna incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.

### Študije US WHI – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

Starost (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so prejemale placebo v 5 letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih (95 % interval zaupanja)
<b>Samo konjugiran konjski estrogen</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1)	-4 (-6–0) <sup>a</sup>
<b>Konjugiran konjski estrogen in medroksiprogesteron acetat (estrogen &amp; progesteron)<sup>b</sup></b>			
50–79	17	1,2 (1–1,5)	+4 (0–9)

**a** Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele povečanega tveganja za raka dojke

**b** Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih zdravljenja ni bilo opaznega večjega tveganja, po 5 letih pa je bilo tveganje večje kot pri ženskah, ki niso uporabljale HNZ.

### Tveganje za raka endometrija

### Ženske po menopavzi, ki imajo maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1000 žensk, ki imajo maternico in ne uporabljajo HNZ. Pri ženskah, ki imajo maternico, se samo estrogensko HNZ ne priporoča, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4). Glede na trajanje samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih potrjenih primerov na 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to povečano tveganje. V študiji MWS petletno kombinirano (sekvenčno ali neprekinjeno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8–1,2)).

### Rak jajčnika

Uporaba samo estrogenskega ali kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za diagnozo raka jajčnika (glejte poglavje 4.4).

Metaanaliza 52-ih epidemioloških študij je poročala o povečanem tveganju za raka jajčnika pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43; 95 % interval zaupanja 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki 5 let uporabljajo HNZ, se to kaže kot približno 1 dodatni primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bo v obdobju 5-ih let rak jajčnika diagnosticiran pri približno 2 od 2.000 žensk.

### Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Pogostnost takšnih stanj je večja v prvem letu hormonskega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Prikazani so izsledki študij WHI:

#### **Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo**

Starost (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so prejemale placebo, v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatno število primerov na 1000 uporabnic HNZ
		<b>Samo estrogen peroralno<sup>a</sup></b>	
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
		<b>Kombinirani estrogen-progestogen peroralno</b>	
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

<sup>a</sup> študija pri ženskah, ki nimajo maternice

### Tveganje za koronarno bolezen srca

Tveganje za koronarno bolezen srca je rahlo povečano pri ženskah, starejših od 60 let, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ (glejte poglavje 4.4).

### Tveganje za ishemično možgansko kap

Samo estrogensko in kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap ni povečano med HNZ.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker pa je izhodiščno tveganje zelo odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.4).

## Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap<sup>a</sup> med 5-letno uporabo

Starost (leta)	Incidenca na 1000 žensk, ki so prejemale placebo, v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatno število primerov na 1000 uporabnic HNŽ v 5 letih
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

<sup>a</sup> razlik med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.

Poročali so tudi o drugih neželenih učinkih, povezanih z estrogensko-progestogenskim zdravljenjem, kot so:

- bolezni žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetnost demence pri ženskah, starejših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so moški prostovoljci dobro prenašali odmerke do 100 mg drospirenona. Preveliko odmerjanje lahko povzroči navzeo in bruhanje, pri nekaterih ženskah pa se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev. Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, kombinacije; oznaka ATC: G03FA17

#### Estradiol

Zdravilo Angeliq vsebuje sintetični 17 $\beta$ -estradiol, ki je kemijsko in biološko enak endogenemu humanemu estradiolu. Nadomešča zmanjšano nastajanje estrogena pri ženskah po menopavzi in lajša pomenopavzne simptome. Estrogeni preprečujejo izgubo kostne mase po menopavzi oz. ovariektomiji.

#### Drospirenon

Drospirenon je sintetičen progestogen.

Ker estrogeni pospešujejo rast endometrija, neoponirani estrogeni povečajo tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Dodatek progestogena zdravljenju zmanjša z estrogenom povzročeno tveganje za hiperplazijo endometrija pri nehisterektomiranih ženskah, vendar ga ne odpravi.

Drospirenon deluje kot antagonist aldosterona, zato je lahko izločanje natrija in vode povečano, izločanje kalija pa zmanjšano.

V študijah na živalih so ugotovili, da drospirenon nima estrogenega, glukokortikoidnega ali antiglukokortikoidnega delovanja.

### Podatki iz kliničnih preskušanj

- Lajšanje simptomov zaradi pomanjkanja estrogenov in krvavitve

Do lajšanja pomenopavznih simptomov je prišlo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Amenorejo so opazili pri 73 % žensk v 10. do 12. mesecu zdravljenja. Vmesne krvavitve in/ali krvavi madeži so se pojavili pri 59 % žensk v prvih treh mesecih zdravljenja in pri 27 % žensk v 10. do 12. mesecu zdravljenja.

- Preprečevanje osteoporoze

Pomanjkanje estrogenov po menopavzi je povezano s povečano resorpcijo kosti in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na mineralno kostno gostoto je odvisen od odmerka. Bolnica je zaščitena ves čas trajanja zdravljenja. Po prenehanju HNZ je hitrost izgubljanja kostne mase podobna kot pri nezdravljenih ženskah.

Izsledki študije WHI in metaanaliz preskušanj kažejo, da uporaba HNZ (samo estrogena ali v kombinaciji s progestogenom) – predvsem pri zdravih ženskah – zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in druge zlome, povezane z osteoporozo. HNZ lahko prepreči tudi zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali osteoporozo, vendar je dokazov za ta učinek malo.

Po 2 letih zdravljenja z zdravilom Angeliq se je mineralna kostna gostota pri bolnicah z osteopenijo povečala za 3,96 +/- 3,15 % (povprečje +/- standardni odklon), pri bolnicah brez osteopenije pa za 2,78 +/- 1,89 % (povprečje +/- standardni odklon). Med zdravljenjem se je mineralna kostna gostota v predelu kolka ohranila ali povečala pri 94,4 % bolnicah z osteopenijo in pri 96,4 % bolnicah brez osteopenije.

Zdravilo Angeliq je imelo učinek na mineralno kostno gostoto ledvenega predela hrbtenice. Po dveh letih je bilo povečanje 5,61 +/- 3,34 % (povprečje +/- standardni odklon) pri bolnicah z osteopenijo in 4,92 +/- 3,02 % (povprečje +/- standardni odklon) pri bolnicah brez osteopenije. Med zdravljenjem se je mineralna kostna gostota v ledvenem predelu hrbtenice ohranila ali povečala pri 100 % bolnic z osteopenijo in pri 96,4 % bolnicah brez osteopenije.

- Antimineralokortikoidno delovanje

Drospirenon deluje kot antagonist aldosterona, kar lahko vpliva na znižanje krvnega tlaka pri ženskah s hipertenzijo. V dvojno slepem s placebom nadzorovanem preskušanju pri pomenopavznih ženskah s hipertenzijo (n = 123), ki so bile 8 tednov zdravljene z zdravilom Angeliq, sta se sistolični / diastolični krvni tlak pomembno znižala (ambulantno z manšeto izmerjene vrednosti v primerjavi z izhodiščem: -12/-9 mmHg, korekcija za placebo učinek -3/-4 mmHg; 24-urno ambulantno merjenje krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem -5/-3 mmHg, korekcija za placebo učinek -3/-2 mmHg).

Zdravilo Angeliq se ne sme uporabljati za zdravljenje hipertenzije. Ženske s hipertenzijo je treba zdraviti v skladu s smernicami za zdravljenje hipertenzije.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Drospirenon

- Absorpcija

Pri peroralni uporabi se drospirenon hitro in popolnoma absorbira. Pri enkratnem odmerku, drospirenon doseže največje vrednosti v serumu (približno 21,9 ng/ml) približno 1 uro po zaužitju. Pri ponavljajočih se odmerkih doseže največjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja

(35,9 ng/ml) po približno 10 dneh. Absolutna biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost.

- Porazdelitev

Pri peroralni uporabi se vrednosti drospirenona v serumu zmanjšujejo v dveh stopnjah, ki imata povprečni končni razpolovni čas 35–39 ur. Drospirenon se veže na serumski albumin, ne veže pa se na spolne hormone vežeči globulin (SHBG) in kortikoide vežeči globulin (CBG). Samo 3–5 % celotne koncentracije zdravila v serumu je prisotnega kot prosti steroid. Povprečen navidezni volumen porazdelitve drospirenona je 3,7–4,2 l/kg.

- Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, ki nastane z redukcijo in naknadno sulfatacijo. Oba glavna presnovka sta farmakološko neaktivna. Drospirenon se tudi oksidativno presnavlja s pomočjo CYP3A4.

- Izločanje

Hitrost izločanja drospirenona iz serumu je 1,2–1,5 ml/min/kg, pri čemer je variabilnost med osebki približno 25 %. Drospirenon se v nespremenjeni obliki izloča le v sledovih. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v seču in blatu je približno 40 h.

- Stanje dinamičnega ravnovesja in linearnost

Pri dnevni peroralni uporabi zdravila Angeliq koncentracija drospirenona doseže stanje dinamičnega ravnovesja po približno 10 dneh. Vrednosti drospirenona v serumu se zaradi razmerja terminalnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja akumulirajo za približno faktor 2 do 3. V stanju dinamičnega ravnovesja povprečne vrednosti drospirenona v serumu nihajo v območju 14–36 ng/ml po uporabi zdravila Angeliq. Farmakokinetika drospirenona je sorazmerna z odmerki v razponu od 1 do 4 mg.

## Estradiol

- Absorpcija

Estradiol se po zaužitju hitro in popolnoma absorbira. Med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se estradiol v veliki meri presnovi, zato se absolutna biološka uporabnost estrogena po peroralni uporabi zmanjša na približno 5 % odmerka. Največjo koncentracijo, približno 22 pg/ml, doseže 6–8 ur po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Angeliq. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost estradiola v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče.

- Porazdelitev

Pri peroralni uporabi zdravila Angeliq se v 24-urnem presledku med odmerkoma vrednosti estradiola v serumu le postopoma spreminjajo. Zaradi velike količine sulfatov in glukuronidov estrogena v krvnem obtoku in enterohepatičnega krvnega obtoka je končni razpolovni čas estradiola sestavljen parameter, ki je odvisen od obeh procesov in je po peroralnem odmerku med 13–20 ur.

Estradiol se nespecifično veže na serumski albumin in specifično na SHBG. V krvnem obtoku je le približno 1–2 % estradiola prisotnega v obliki prostega steroida, 40–45 % je vezanega na SHBG. Navidezni volumen porazdelitve estradiola po enkratnem intravenskem odmerku je 1 l/kg.

- Biotransformacija

Estradiol se hitro presnavlja. Nastajajo estron, estron sulfat in številni drugi presnovki ter konjugati. Estron in estriol sta znana farmakološko aktivna presnovka estradiola; le estron se v plazmi pojavlja v pomembnih koncentracijah. Estron doseže približno 6-krat večje vrednosti v serumu kot estradiol. Vrednosti konjugatov estrona v serumu so približno 26-krat večje od ustreznih koncentracij prostega estrona.

- Izločanje

Presnovni očistek je približno 30 ml/min/kg. Presnovki estradiola se izločajo v seču in žolču z razpolovnim časom približno en dan.

- Stanje dinamičnega ravnovesja in linearnost

Pri dnevni peroralni uporabi zdravila Angeliq koncentracije estradiola dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja po približno petih dneh. Serumske vrednosti estradiola se kopičijo približno dvakratno. Peroralna uporaba estradiola inducira sintezo SHBG, kar vpliva na porazdelitev glede na serumske beljakovine. To povzroči povečanje deleža drospirenona vezanega na SHBG in zmanjšanje deleža vezanega na albumin ter delež nevezanega drospirenona, kar kaže na nelinearno farmakokinetiko estradiola po zaužitju zdravila Angeliq. Pri jemanju zdravila Angeliq na 24 ur, povprečne vrednosti estradiola v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja nihajo v razponu od 20–43 pg/ml. Farmakokinetika estradiola je sorazmerna z odmerki pri odmerkih 1 mg in 2 mg.

#### Posebne populacije

- Okvara jeter

Farmakokinetika enkratnega peroralnega odmerka – 3 mg drospirenona v kombinaciji z 1 mg estradiola – je bila ovrednotena v skupini 10 bolnic z zmerno okvaro ledvic (Child Pugh B) in skupini 10 zdravih žensk. Skupini sta bili usklajeni po starosti, telesni masi in anamnezi kajenja. Profila povprečne serumske koncentracije drospirenona v času sta bila primerljiva med obema skupinama žensk glede absorpcije/porazdelitve. Podobne vrednosti  $C_{max}$  in  $t_{max}$  kažejo, da okvara jeter ne vpliva na hitrost absorpcije. Povprečni razpolovni čas je bil pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter približno 1,8-krat daljši, navidezni peroralni očistek (CL/F) pa 50 % manjši, kot pri prostovoljkah z normalnim delovanjem jeter.

- Okvara ledvic

Pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic in ženskah z blago do zmerno okvaro ledvic so preučevali vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko drospirenona (3 mg dnevno 14 dni). V stanju dinamičnega ravnovesja, so bile vrednosti drospirenona v serumu v skupini bolnic z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CLcr) 50–80 ml/min) primerljive z vrednostmi v skupini bolnic z normalnim delovanjem ledvic (CLcr > 80 ml/min). Vrednosti drospirenona v serumu so bile v povprečju za 37 % večje v skupini bolnic z zmerno okvaro ledvic (CLcr 30–50 ml/min) kot v skupini bolnic z normalnim delovanjem ledvic. Analiza z linearno regresijo vrednosti AUC(0–24 ur) za drospirenon v povezavi z očistkom kreatinina je pokazala 3,5 % povečanje AUC, kadar se očistek kreatinina zmanjša za 10 ml/min. Ni verjetno, da bi ta rahel porast imel klinični pomen.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije estradiola in drospirenona na živalih so pokazale pričakovane učinke estrogena in gestagena. Drugih pomembnih predkliničnih podatkov, poleg navedenih v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

predgelirani koruzni škrob

povidon

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)

železov oksid, rdeči (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz prozornega polivinilnega filma (250 mikrometrov)/aluminijaste folije (20 mikrometrov) vsebujejo 28 tablet in so označeni z dnevi v tednu.

Velikosti pakiranj so 1 x 28 tablet in 3 x 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer d.o.o.

Bravničarjeva 13

1000 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/00198/001–002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



Datum prve odobritve: 30.4.2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 25.11.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30.1.2024