

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Angeliq 1 mg/2 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 1 mg estradiola (kao estradiol hemihidrat) i 2 mg drospirenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 46 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Srednje crvena, okrugla tableta s konveksnom površinom, s urezanim slovima DL u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje simptoma uzrokovanih nedostatkom estrogena u žena koje su više od godinu dana u postmenopauzi.

Prevenција osteoporoze u žena u postmenopauzi u kojih postoji visok rizik od budućih fraktura koje ne podnose ili imaju kontraindikaciju za druge lijekove koji su odobreni za prevenciju osteoporoze (vidjeti također dio 4.4).

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina je ograničeno.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Žene koje ne uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ili žene koje prelaze s ostalih kontinuirano kombiniranih lijekova mogu početi terapiju bilo kada. Žene koje prelaze sa cikličkog, sekvencijalnog kombiniranog HNL režima liječenja moraju započeti s primjenom dan nakon završetka prethodnog liječenja.

#### Doziranje

Uzima se jedna tableta dnevno. Svako blister pakiranje dostatno je za 28 dana terapije.

#### Način primjene

Tablete treba progutati cijele s nešto tekućine, neovisno o unosu hrane. Terapija je kontinuirana, što znači da se sljedeće pakiranje uzima odmah nakon što se potroši prethodno, bez stanke. Poželjno je uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme. U slučaju da se tableta zaboravi uzeti, mora se uzeti što prije. Ako prođu više od 24 sata, nije potrebno uzimati dodatnu tabletu. Ako se zaboravi uzeti nekoliko tableta, može doći do vaginalnog krvarenja.

Za liječenje postmenopausalnih simptoma potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu. Na početku i u nastavku liječenja postmenopausalnih simptoma potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraći period (vidjeti također dio 4.4).

### **Dodatni podaci o posebnim populacijama**

#### Pedijatrijska populacija

Angeliq nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata.

#### Starije bolesnice

Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu za prilagodbom doze u starijih bolesnica.

#### Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

Drospirenon je dobro toleriran u žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Angeliq je kontraindiciran u žena s teškom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3). U žena s oštećenjem funkcije jetre potrebno je pažljivo praćenje, a u slučaju pogoršanja nalaza jetrenih markera, potrebno je obustaviti primjenu HNL (vidjeti dio 4.4).

#### Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

U žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega zamijećeno je blago povećanje izloženosti drospirenonu, ali se ne očekuje da ono bude klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Angeliq je kontraindiciran u žena s teškom bolesti bubrega (vidjeti dio 4.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- rak dojke, njegovo postojanje u anamnezi ili sumnja na rak dojke
- maligni tumori ovisni o estrogenima ili sumnja da oni postoje (npr. rak endometrija)
- neliječena hiperplazija endometrija
- postojeća venska tromboembolija ili njezino postojanje u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolesti (npr. angina pektoris, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolesti jetre u anamnezi ako se testovi funkcije jetre nisu vratili na normalne vrijednosti
- poznati trombofilijski poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4)
- teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- porfirija

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za liječenje postmenopausalnih simptoma, hormonsko nadomjesno liječenje smije se započeti samo kod simptoma koji negativno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima, najmanje na godišnjoj razini potrebno je napraviti pažljivu procjenu rizika i koristi te se hormonsko nadomjesno liječenje smije nastaviti samo toliko dugo koliko korist prevladava rizik.

Dokaz o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju preuranjene menopauze je ograničen. Ipak, zbog malog apsolutnog rizika u mlađih žena, ravnoteža koristi i rizika u ovoj skupini može biti povoljnija nego u starijih žena.

### Opći liječnički pregled/praćenje

Prije početka liječenja ili ponovnog uvođenja HNL-a u terapiju potrebno je uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. Prilikom fizičkog pregleda (uključujući pregled zdjelice i dojki) mora se posebna pozornost obratiti na informacije u anamnezi, kao i kontraindikacije za uzimanje lijeka te upozorenja za njegovu uporabu. Tijekom liječenja preporučaju se periodični pregledi, čiju učestalost i prirodu treba individualno prilagoditi svakoj ženi. Ženama je potrebno objasniti koje promjene u dojkama moraju prijaviti liječniku ili medicinskoj sestri. Preglede, uključujući odgovarajuće metode vizualizacije, npr. mamografiju, potrebno je provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim pravilima struke, uzimajući u obzir kliničke potrebe svake pojedine žene.

### Stanja koja zahtijevaju praćenje

Ako postoji bilo koje od dolje navedenih stanja, ako se ono javilo prije, i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog liječenja hormonskim pripravcima, bolesnicu je potrebno pomno pratiti. Potrebno je uzeti u obzir da se ova stanja mogu javiti ponovno ili pogoršati tijekom liječenja s lijekom Angeliq, osobito:

- leiomiomi maternice (fibromi maternice) ili endometrioza
- faktori rizika za nastanak tromboembolijskih poremećaja (vidjeti dolje)
- faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. nasljeđe prvog stupnja za rak dojke
- hipertenzija
- poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- šećerna bolest sa ili bez zahvaćenosti krvnih žila
- kolelitijaza
- migrena ili (jaka) glavobolja
- sistemski lupus eritematodes
- postojanje hiperplazije endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

### Razlozi koji zahtijevaju trenutni prekid liječenja

Terapiju se mora prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije i u slijedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajan porast krvnoga tlaka
- novo javljanje migrenoznoga tipa glavobolje
- trudnoća

### Hiperplazija i rak endometrija

U žena s intaktnom maternicom rizik od nastanka hiperplazije endometrija i raka endometrija povećan je kada se estrogene primjenjuju sami tijekom duljih razdoblja. Zabilježeno povećanje rizika od nastanka raka endometrija u korisnicama koje primjenjuju samo estrogene varira od 2 do 12 puta većim vrijednostima u usporedbi s nekorisnicama, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povišen još najmanje 10 godina.

Dodatak progestagena u ciklusu tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28 dana u ciklusu ili kontinuirano kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom u nehisterektomiziranih žena smanjuje povišeni rizik povezan s HNL-om koji sadrži samo estrogen.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje mogu se javiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probojna krvarenja ili točkasta krvarenja i dalje javljaju nakon što liječenje već traje neko vrijeme ili nakon što je liječenje prekinuto, potrebno je ispitati uzrok krvarenja. To može uključivati biopsiju endometrija kako bi se isključio malignitet endometrija.

### Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski ili samo estrogenski HNL, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

#### Kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje

Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje *Women's Health Initiative study (WHI)*, (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke kod žena koje uzimaju kombinirani estrogensko-progestagenski HNL, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1 - 4) godine (vidjeti dio 4.8.).

#### *Samo estrogenski HNL*

Ispitivanje WHI nije pokazalo povećani rizik od raka dojke kod histerektomiranih žena koje uzimaju samo estrogenski HNL. Opservacijska ispitivanja uglavnom su pokazala mali porast rizika od dijagnoze raka dojke, a koji je niži nego u žena koje koriste kombinacije estrogen-progestagen (vidjeti dio 4.8.).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, posebno kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom, povećava gustoću mamografskih snimki što može otežati radiološko uočavanje raka dojke.

### Venska tromboembolija

HNL je povezan s 1,3 do 3 puta većim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE), npr. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Učestalost takvog događaja vjerojatnija je tijekom prve godine primjene HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8.).

Općenito prepoznati faktori rizika za nastanak VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veći kirurški zahvat, pretilost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) u trudnoći/razdoblju nakon poroda u anamnezi bolesnice ili obiteljskoj anamnezi, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Ne postoji suglasnost o mogućoj ulozi varikoznih vena za nastanak VTE.

Bolesnice s poznatim trombofilijom imaju povećan rizik od nastanka VTE, a HNL može povećati taj rizik. Uporaba HNL-a u takvih je bolesnica stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Kao i u svih postoperativnih bolesnika, potrebno je razmotriti primjenu profilaktičkih mjera kako bi se spriječio nastanak venske tromboembolije nakon operacije. U slučaju kada produžena imobilizacija slijedi nakon elektivnoga kirurškog zahvata, preporučuje se privremeno prekidanje HNL-a, i to 4 do 6 tjedana prije. HNL se ne smije nastaviti sve dok žena nije ponovno potpuno pokretna.

U žena koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali čiji rođak u prvom koljenu u anamnezi ima trombozu u mlađoj dobi, može se učiniti skrining nakon pažljivog razmatranja njegovih ograničenosti (skriningom se određuje samo razmjer trombofilijских defekata). Ako je identificiran trombofilijски defekt koja razvrstava trombozu unutar članova obitelji ili ako je defekt teški (npr. nedostatak antitrombina, proteina S, proteina C ili kombinacija nedostataka), HNL je kontraindiciran.

Žene na kroničnom antikoagulantnom liječenju zahtijevaju pažljivo razmatranje koristi i rizika pri uporabi HNL-a.

Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, primjena lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora savjetovati da odmah kontaktiraju liječnika ako imaju neki od potencijalnih simptoma tromboembolije (npr. bolno otjecanje nogu, iznenadna bol u prsnom košu, dispneja).

### Bolest koronarnih arterija

Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja nisu dala dokaz o zaštiti od infarkta miokarda u žena s ili bez postojeće bolesti koronarnih arterija koje su primale kombinaciju estrogena i progestagena ili HNL koji sadrži samo estrogen. Relativan rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija tijekom primjene HNL-a koji sadrži estrogen i progestagen je blago povećan. Obzirom da osnovni apsolutni rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija snažno ovisi o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primjene estrogena i progestagena vrlo je nizak u zdravih žena koje su blizu menopauzi, ali će se povisiti sa starijom dobi.

### Moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogena i progestagena i samog estrogena povezano je s 1,5 puta većim rizikom od nastanka moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s dobi ili vremenom od nastupa menopauze. Ipak, obzirom da je osnovni rizik od nastanka moždanog udara snažno ovisan o dobi, sveukupni rizik od nastanka moždanog udara u žena koje primjenjuju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

### Rak jajnika

Rak jajnika je mnogo rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi proizašli iz velike meta-analize upućuju na blago povećan rizik u žena koje uzimaju samo estrogensko ili kombinirano estrogensko-progestagensko hormonsko nadomjesno liječenje, a koji se očituje u razdoblju od 5 godina primjene te se s vremenom smanjuje nakon prestanka uzimanja.

Neka druga ispitivanja, uključujući WHI ispitivanje, ukazuju da primjena hormonskog nadomjesnog liječenja može biti povezana sa sličnim ili nešto manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

### Hepatitis C

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

### Druga stanja

Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i zbog toga se bolesnice s oštećenjem funkcije srca ili bubrega moraju pomno nadzirati.

Žene s postojećom hipertrigliceridemijom potrebno je pomno nadzirati tijekom nadomjesnoga liječenja estrogenom ili hormonskoga nadomjesnog liječenja, jer je u rijetkim slučajevima u takvih žena prilikom liječenja estrogenom zabilježena pojava velikih povećanja triglicerida u plazmi, a koja dovodi do pankreatitisa.

Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju razinu TBG-a (globulina koji veže hormone štitnjače), što dovodi do povećane koncentracije ukupnih hormona štitnjače u krvi mjerenih pomoću joda koji se veže na proteine (*PBI = protein – bound iodine*), do povećanih razina T4 (mjerenih pomoću kolone ili radioizotopa) ili T3 (mjerenih pomoću radioizotopa). Razina T3 hormona je smanjena, reflektirajući povećanu razinu TBG-a. Koncentracije slobodnih oblika T4 i T3 ostaju nepromijenjene. Drugi proteini koji vežu mogu biti povećani u serumu, npr. globulin koji veže kortikoide (CBG), globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što u konačnici dovodi do povećane koncentracije kortikosteroida, odnosno spolnih hormona u krvi. Koncentracije slobodnog oblika hormona, kao i one biološki aktivnog oblika hormona ostaju nepromijenjene. Koncentracije drugih proteina plazme mogu biti povećane (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivne funkcije. Postoje neki dokazi o povišenom riziku od nastanka vjerojatne demencije u žena koje počinju kontinuirano koristiti kombiniran HNL ili primjenjivati sam estrogen nakon 65. godine života.

Progestagenska komponenta u lijeku Angeliq je antagonist aldosterona sa slabom sposobnošću da štedi kalij. U većini slučajeva ne očekuje se porast razine kalija u serumu. U kliničkoj ispitivanju, međutim, u nekih bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i istodobnom primjenom lijekova koji štede kalij (poput ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova) razina kalija u serumu je blago, ali ne značajno povišena tijekom primjene drospirenona. Stoga se preporučuje kontrolirati razinu kalija u serumu tijekom prvog mjeseca liječenja u bolesnica s renalnom insuficijencijom i razinu kalija u serumu na gornjoj granici referentnih vrijednosti prije liječenja, a posebno tijekom konkomitantne primjene lijekova koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Kod žena s povišenim krvnim tlakom može doći do pada krvnog tlaka tijekom liječenja lijekom Angeliq zbog antialdosteronskog učinka drospirenona (vidjeti dio 5.1). Angeliq se ne smije koristiti za liječenje hipertenzije. Žene s hipertenzijom potrebno je liječiti u skladu s terapijskim smjernicama u liječenju hipertenzije.

Kloazma se može povremeno javiti, posebice u žena s anamnezom kloazme tijekom trudnoće. Žene sa sklonošću nastanka kloazme moraju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju tijekom uzimanja HNL-a.

Svaka tableta lijeka Angeliq sadrži 46 mg laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Napomena: Kako bi se uočile moguće interakcije, potrebno je proučiti informacije o propisivanju konkomitantnih lijekova:

##### Utjecaj drugih lijekova na Angeliq

*Tvari koje povisuju klirens spolnih hormona (smanjena učinkovitost indukcijom enzima):*



Metabolizam estrogena (i progestagena) može biti povećan zbog istodobne primjene tvari za koje se zna da induciraju enzime koji sudjeluju u metaboliziranju lijekova, posebice enzime citokrom P450 sustava, kao što su antikonvulzivi (npr. barbiturati, fenitoin, primidon, karbamazepin) i antiinfektivni lijekovi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramata te lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospinu travu (*hypericum perforatum*).

Klinički, povećan metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do njihova smanjena učinka i do promjena u obrascu krvarenja iz maternice.

Indukcija enzima može se zamijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima se općenito može zamijetiti unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka liječenja, indukcija enzima može trajati još otprilike 4 tjedna.

#### *Tvari s promjenjivim učincima na klirens spolnih hormona:*

Kada se primjenjuju zajedno sa spolnim hormonima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaza i inhibitora nenukleozidnih reverzibilnih transkriptaza, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Učinak ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički značajan.

Stoga treba proučiti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se uočile potencijalne interakcije te bilo koja povezana preporuka.

#### *Tvari koje snižuju klirens spolnih hormona (inhibitori enzima)*

Jaki i srednje jaki inhibitori CYP3A4, kao što su azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpa, mogu povisiti koncentracije progestina ili estrogena ili oboje u plazmi. U kliničkom ispitivanju višestrukih doza kombinacije drospirenona (3 mg/dan) i estradiola (1,5 mg/dan), zajednička primjena jakog CYP3A4 inhibitora ketokonazola tijekom 10 dana povisila je AUC (0 24 sata) drospirenona 2,30 puta (90% CI: 2,08, 2,54). Promjene nisu zabilježene za estradiol, iako se AUC (0 24 sata) njegovog manje snažnog metabolita estrona povisio 1,39 puta (90% CI: 1,27; 1,52).

#### Učinak lijeka Angeliq na druge lijekove

*In vitro*, drospirenon može slabo do umjereno inhibirati enzime citokroma P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Na temelju istraživanja interakcija *in vivo* u dobrovoljki koje uzimaju omeprazol, simvastatin ili midazolam kao marker, klinički značajna interakcija drospirenona u dozama od 3 mg s metabolizmom drugih lijekova posredovanih citokrom P450 enzimskim sustavom nije vjerojatna.

Nije vjerojatno da će istodobna primjena lijeka Angeliq i nesteroidnih antireumatika ili ACE inhibitora/antagonista angiotenzin II receptora povećati koncentraciju kalija u serumu. Međutim, istodobna primjena sva tri lijeka zajedno može blago povisiti koncentraciju kalija što je više izraženo u žena koje boluju od dijabetesa. Kod žena s hipertenzijom koje koriste Angeliq i antihipertenzive može doći do dodatnog snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

#### Učinak hormonske nadomjesne terapije s estrogenima na druge lijekove

Pokazalo se da hormonski kontraceptivi koji sadrže estrogene značajno smanjuju koncentracije lamotrigina u plazmi kada se primjenjuju istodobno zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina. To može smanjiti kontrolu napadaja. Iako potencijalna interakcija između hormonske nadomjesne terapije i lamotrigina nije ispitana, očekuje se da slična interakcija postoji, što može dovesti do smanjenja kontrole napadaja u žena koje uzimaju oba lijeka zajedno.

## Druge interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom /paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

## *Laboratorijski testovi*

Primjena spolnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre jetre, štitnjače, nadbubrežne i bubrežne funkcije, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. spolnih hormona koji vežu globulin i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametara metabolizma ugljikohidrata i parametara koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju unutar normalnih laboratorijskih raspona. Drospirenolone uzrokuje povišenje aktivnosti plazmatskog renina i plazmatskog aldosterona, inducirane njihovom blagom anitimineralnokortikoidnom aktivnošću.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Angeliq nije indiciran tijekom trudnoće. Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene lijeka Angeliq, terapija se mora odmah prekinuti. Nema kliničkih podataka o trudnoćama koje su bile izložene drospirenonu. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Rezultati većine epidemioloških ispitivanja dosada o nehotičnom izlaganju fetusa kombinaciji estrogena i drugih progestagena nisu pokazali teratogeni ili fetotoksični učinak.

### Dojenje

Angeliq nije indiciran tijekom dojenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Angeliq ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Tablica ispod prikazuje nuspojave u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i. Učestalosti se temelje na rezultatima kliničkih ispitivanja. Nuspojave su praćene u 7 kliničkih ispitivanja faze III (n= 2424 žena) i smatra se da su u najmanju ruku uzročno povezani s lijekom Angeliq (estradiol u dozi od 1 mg/ drospirenolone u dozama 0,5, 1, 2 ili 3 mg).

Najčešće prijavljene nuspojave su bile: bol u dojka (>10%) i tijekom prvih par mjeseci primjene krvarenje i točkasto krvarenje (>10%). Obično nepravilna krvarenja nestaju tijekom kontinuirane primjene (vidjeti dio 5.1.). Učestalost krvarenja se smanjuje s trajanjem liječenja.

Organski sustav	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (<1/1000)
Poremećaji krvi i			Anemija



limfnog sustava			
Poremećaji metabolizma i prehrane		Porast ili smanjenje tjelesne težine, anoreksija, pojačan apetit, hiperlipemija	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, emocionalna nestabilnost, nervoza	Poremećaj spavanja, anksioznost, pad libida	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezija, smanjena sposobnost koncentracije, omaglica	Vrtoglavica
Poremećaji oka		Poremećaj oka, smetnje vida	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus
Srčani poremećaji		Palpitacije	
Krvožilni poremećaji		Embolija, venska tromboza, hipertenzija, migrena, tromboflebitis, varikozne vene	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja	
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu, mučnina, napuhnutost	Poremećaj u probavnom sustavu, dijareja, konstipacija, povraćanje, suha usta, flatulencija, poremećaj okusa	
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalni testovi funkcije jetre	Kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Poremećaj kože, akne, alopecija, pruritus, osip, hirzutizam, poremećaj kose	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u ekstremitetima, bol u leđima, artralgija, grčevi u mišićima	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Poremećaj urinarnog trakta, infekcija urinarnog trakta	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Dobročudni tumor dojke, povećanje dojki, povećanje fibroma maternice, dobroćudni tumor cerviksa maternice, menstrualni poremećaj, vaginalni iscjedak	Rak dojke, hiperplazija endometrija, dobroćudni tumor maternice, fibrocistična bolest dojke, poremećaj maternice, poremećaj jajnika, poremećaj	Salpingitis, galaktoreja

		cerviksa, bol u zdjelici, vulvovaginalni poremećaj, vaginalna kandidijaza, vaginitis, suhoća rodnice	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, lokalizirani edem	Generalni edem, bol u prsištu, opće loše stanje, pojačano znojenje	Zimica

Najprikladniji MedDRA termin je upotrijebljen za opis određene reakcije i njezinih sinonima i povezanih stanja.

#### Dodatni podaci o posebnim populacijama

Sljedeće neželjene reakcije klasificirane u najmanju ruku kao moguće povezane s liječenjem lijekom Angeliq zabilježene su od strane ispitivača u 2 klinička ispitivanja u žena s hipertenzijom.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Hiperkalemija

#### Srčani poremećaji

Zatajenje srca, treperenje atriya, produženi QT interval, kardiomegalija

#### Pretrage

Povišena razina aldosterona u krvi

Sljedeće neželjene reakcije su zamijećene kod svih HNL preparata: nodozni eritem, multiformni eritem, kloazma i hemoragijski dermatitis.

#### **Rizik od raka dojke**

- Dvaput viši rizik za dijagnosticiranje raka dojke zabilježen je u žena koje primjenjuju kombinirano estrogensko-progestagensko liječenje dulje od 5 godina.
- Povećani rizik kod žena pri primjeni samo estrogenskog liječenja niži je od onoga primijećenog kod žena pri primjeni kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja.
- Razina rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).
- U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

#### **Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja**

**Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nisu nikad koristile HNL tijekom 5 godina (50-54 godine) <sup>a</sup>	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina
		<b>Samo estrogenski HNL</b>	
50	13,3	1,2	2,7
		<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>	
50	13,3	1,6	8,0

<sup>a</sup> Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.

### Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene kod žena s ITM-om od 27(kg/m<sup>2</sup>)

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 - 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
		<b>Samo estrogenski HNL</b>	
50	26,6	1,3	7,1
		<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>	
50	26,6	1,8	20,8

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

<b>US WHI ispitivanja – dodatni rizik za nastanak raka dojke nakon 5 godina primjene</b>			
Dobna granica (godine)	Učestalost na 1000 žena u koje su primjenjivale placebo u razdoblju preko 5 godina	Omjer rizika & 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica hormonskog nadomjesnog liječenja u razdoblju preko 5 godina (95% CI)
		<b>CEE samo estrogen</b>	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) <sup>a</sup>
		<b>CEE + MPA estrogen i progestagen <sup>b</sup></b>	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

**a** WHI ispitivanje u žena bez maternice, koje nije pokazalo povišeni rizik od nastanka raka dojke.

**b** Kad je analiza ograničena na žene koje nisu primjenjivale hormonsko nadomjesno liječenje prije ispitivanja, nije bilo jasnog povišenog rizika tijekom prvih 5 godina liječenja: nakon 5 godina rizik je bio viši nego u nekorisnica.

### Rizik za nastanak raka endometrija

Žene u postmenopauzi s maternicom

Rizik od nastanka raka endometrija je otprilike 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL. U žena s maternicom ne preporučuje se primjena HNL-a koje sadrži samo estrogen jer povisuje rizik od nastanka raka endometrija (vidjeti dio 4.4.). Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i njegovoj dozi, povišeni rizik za nastanak raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima varira od 5 do 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji koja sadrži samo estrogen najmanje 12 dana u ciklusu može spriječiti ovaj povišeni rizik. U MWS ispitivanju (*Million Women Study*) petogodišnja primjena kombiniranog (sekvencijalnog ili kontinuiranog) hormonskog nadomjesnog liječenja nije povisila rizik za nastanak raka endometrija (RR od 1,0 (0,8 – 1,2)).

### **Rak jajnika**

Primjena samo estrogena ili kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja koje sadrži estrogen i progesteragen povezuje se s blago povišenim rizikom od dijagnosticiranja raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološka ispitivanja zabilježila je povišen rizik od raka jajnika u žena koje trenutno primjenjuju hormonsko nadomjesno liječenje u usporedbi sa ženama koje nikad nisu primjenjivale hormonsko nadomjesno liječenje (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Za žene u dobi od 50 do 54 godine koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje u razdoblju od 5 godina, rezultat je otprilike 1 dodatan slučaj na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje nisu uzimale hormonsko nadomjesno liječenje, u otprilike 2 žene na 2000 će biti dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

### **Rizik od nastanka venske tromboembolije**

Hormonsko nadomjesno liječenje povezuje se s 1,3 do 3 puta višim relativnim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Učestalost takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene hormonalnog nadomjesnog liječenja (vidjeti dio 4.4). Prikazani su rezultati WHI ispitivanja:

<b>WHI ispitivanje – dodatni rizik od nastanka VTE u razdoblju preko 5 godina primjene</b>			
<b>Dobna granica (godine)</b>	<b>Učestalost na 1000 žena u koje su primjenjivale placebo u razdoblju preko 5 godina</b>	<b>Omjer rizika &amp; 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 korisnica hormonskog nadomjesnog liječenja</b>
		<b>Samo estrogen kroz usta<sup>a</sup></b>	
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
		<b>Kombinacija estrogena i progestagena kroz usta</b>	
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

<sup>a</sup> Ispitivanje u žena bez maternice.

### **Rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija**

Rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija je blago povišen u korisnica starijih od 60 godina liječenih kombiniranom hormonskom nadomjesnom terapijom koje se sastoji od estrogena i progestagena (vidjeti dio 4.4).

### **Rizik od nastanka ishemičnog moždanog udara**

Primjena samo estrogenskog te kombiniranog estrogenskog i progestagenskog liječenja povezana je s 1,5 puta povišenim relativnim rizikom od nastanka ishemičnog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povišen tijekom primjene hormonskog nadomjesnog liječenja. Taj relativan rizik nije ovisan o dobi ili trajanju primjene, ali obzirom da je osnovni rizik snažno ovisan o dobi, sveopći rizik od nastanka moždanog udara u žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje će se povisiti s dobi, vidjeti dio 4.4.

<b>WHI kombinirana ispitivanja – dodatni rizik za nastanak ishemičnog moždanog udara u razdoblju od preko 5 godina primjene</b>			
<b>Dobna granica (godine)</b>	<b>Učestalost na 1000 žena koje su primjenjivale placebo u razdoblju preko 5 godina</b>	<b>Omjer rizika &amp; 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 korisnica hormonskog nadomjesnog liječenja u razdoblju preko 5 godina</b>
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

<sup>a</sup> Nije načinjena diferencijacija između ishemičnog i hemoragijskog moždanog udara.

Ostale nuspojave zabilježene su kao povezane s liječenjem s estrogenom i progestagenom

- bolesti žučnog mjehura
- poremećaji kože i supkutanog tkiva: kloazma, polimorfni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija iznad 65 godina starosti (vidjeti dio 4.4)

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima muški su dobrovoljci dobro podnosili doze drospirenona do 100 mg. Predoziranje može uzrokovati mučninu i povraćanje, a u nekih se žena može pojaviti i prijelomno krvarenje.

Ne postoje specifični antidoti te liječenje u slučaju predoziranja mora biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kombinacija progestagena i estrogena. ATK oznaka: G03FA17

#### Estradiol

Angeliq sadrži sintetski 17β-estradiol, koji je kemijski i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. On nadomještava nedostatak stvaranja estrogena u žena u menopauzi i ublažava simptome menopauze. Estrogeni sprečavaju gubitak koštanog tkiva nakon menopauze ili ovarijektomije.

#### Drospirenon

Drospirenon je sintetski progestagen.

Estrogeni potiču rast endometrija te, ako se primjenjuju sami, povećavaju rizik od hiperplazije endometrija kao i od nastanka raka endometrija. Dodatak progestagena smanjuje, ali ne i uklanja rizik od nastanka hiperplazije endometrija u nehisterektomiziranih žena.

Drospirenon ispoljava aldosteronu antagonistički učinak. Prema tome, može se zapaziti povećanje u izlučivanju natrija i vode te smanjenje u izlučivanju kalija.

U ispitivanjima na životinjama drospirenon nije pokazao ni estrogensko, ni glukokortikoidno, niti antiglukokortikoidno djelovanje.

### Informacije o kliničkim ispitivanjima

- Ublažavanje simptoma uzrokovanih nedostatkom estrogena i obrazac krvarenja

Ublažavanje menopauzalnih simptoma postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Amenoreja je zapažena u 73 % žena tijekom 10-tog do 12-tog mjeseca liječenja. Probajna krvarenja i / ili točkasta krvarenja javila su se u 59% žena tijekom prva tri mjeseca liječenja i u 27 % tijekom 10-tog do 12-tog mjeseca liječenja.

- Prevencija osteoporoze

Nedostatak estrogena u menopauzi povezuje se s povećanom izmjenom koštanog tkiva i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisi o dozi. Čini se da je zaštita učinkovita tako dugo dok se liječenje nastavlja. Nakon prekida HNL-a koštana masa gubi se brzinom koja odgovara onom u neliječenih žena.

Rezultati WHI kliničkog ispitivanja i meta-analiza ispitivanja pokazuju da sadašnja primjena HNL-a samog ili u kombinaciji s progestagenom- kod uglavnom zdravih žena- smanjuje rizik frakture kuka, kralježnice i ostalih osteoporotičnih fraktura. HNL također može spriječiti frakture kod žena s niskom koštanom gustoćom i/ili utvrđenom osteoporozom, ali rezultati su ograničeni.

Nakon 2 godine liječenja s lijekom Angeliq povećanje mineralne gustoće u kostima kuka (BMD) bilo je 3,96 +/- 3,15% (srednja vrijednost +/- SD) u osteopeničnih bolesnica i 2,78 +/- 1,89% (srednja vrijednost +/- SD) u neosteopeničnih bolesnica. Postotak žena koje su zadržale ili povećale mineralnu gustoću kostiju u području kuka tijekom terapije iznosila je 94,4 % u osteopeničnih bolesnica i 96,4 % u neosteopeničnih bolesnica.

Angeliq također pokazuje učinak na mineralnu gustoću kostiju u području lumbalnoga dijela kralježnice. Povećanje nakon 2 godine iznosilo je 5,61 +/- 3,34 % (srednja vrijednost +/- SD) u osteopeničnih žena i 4,92 +/- 3,02 % (srednja vrijednost +/- SD) u neosteopeničnih žena. Postotak osteopeničnih žena koje su zadržale ili povećale mineralnu gustoću kostiju u lumbalnom dijelu kralježnice tijekom terapije iznosio je 100 %, dok je taj postotak u neosteopeničnih žena bio 96,4 %.

- Antimineralokortikoidni učinak

Drospirenon je antagonist aldosterona što dovodi do snižavanja krvnog tlaka kod hipertenzivnih žena. U dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom ispitivanju žena u postmenopauzi s hipertenzijom liječenih lijekom Angeliq (n=123) tijekom 8 tjedana došlo je do značajnog sniženja vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog tlaka (mjerenje manšetom u usporedbi s početnom vrijednošću -12/-9 mm Hg, ispravljeno za placebo učinak -3/-4 mm Hg; 24-satno ambulantno mjerenje tlaka nasuprot početnoj vrijednosti -5/-3 mm Hg, ispravljeno za placebo učinak -3/-2 mm Hg).

Angeliq se ne smije primjenjivati za liječenje hipertenzije. Žene s hipertenzijom potrebno je liječiti prema terapijskim smjernicama za liječenje hipertenzije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Drospirenon



- Apsorpcija

Nakon oralne primjene drospirenon se brzo i potpuno apsorbira. Nakon pojedinačne primjene najviša razina drospirenona u serumu od oko 21,9 ng/ml postiže se nakon otprilike 1 sata nakon uzimanja drospirenona kroz usta. Nakon ponavljanih primjena, maksimalna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od 35,9 ng/ml postigla se nakon otprilike 10 dana. Apsolutna bioraspoloživost iznosila je između 76% i 85%. Istodobno uzimanje hrane nije imalo nikakav utjecaj na bioraspoloživost.

- Distribucija

Nakon oralne primjene razina se drospirenona u serumu smanjuje u dvije faze, koje su karakterizirane terminalnim poluvremenom od oko 35 do 39 sati. Drospirenon se u serumu veže na albumin i ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (SHBG – *sex hormone binding globulin*) ili na globulin koji veže kortikoide (CBG – *corticoid binding globulin*). Samo 3 – 5% ukupne koncentracije drospirenona u serumu nalazi se kao slobodni steroid. Srednja vrijednost volumena distribucije drospirenona iznosi 3,7 – 4,2 l/kg.

- Biotransformacija

Drospirenon se nakon oralne primjene u znatnoj mjeri metabolizira. Glavni su metaboliti u plazmi kiseli oblik drospirenona koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena i 4,5 – dihidro-drospirenon – 3 – sulfat, koji nastaje redukcijom i posljedičnom sulfatacijom. Oba glavna metabolita farmakološki su inaktivna. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu koji je kataliziran enzimom CYP3A4.

- Eliminacija

Brzina metaboličkoga klirensa drospirenona u serumu iznosi 1,2 – 1,5 ml/min/kg i pokazuje varijabilnost od oko 25%. Drospirenon se uklanjanja u nepromijenjenu obliku samo u tragovima. Metaboliti drospirenona uklanjaju se putem stolice i mokraće brzinom uklanjanja od oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme eliminacije metabolita putem mokraće i stolice iznosi oko 40 sati.

- Uvjeti stanja dinamičke ravnoteže i linearnost

Nakon dnevne oralne primjene lijeka Angeliq, koncentracije drospirenona postižu stanje dinamičke ravnoteže nakon otprilike 10 dana. Razine drospirenona u serumu povećavaju se 2 do 3 puta kao rezultat odnosa terminalnog poluvremena i intervala između doziranja. U stanju dinamičke ravnoteže srednja vrijednost razine drospirenona u serumu varira u rasponu od 14 do 36 ng/ml nakon primjene lijeka Angeliq. Farmakokinetika drospirenona proporcijalna je dozi unutar raspona doze od 1 do 4 mg.

### Estradiol

- Apsorpcija

Nakon oralne primjene estradiol se brzo i potpuno apsorbira. Tijekom apsorpcije i prvog prolaza kroz jetru estradiol se opsežno metabolizira, smanjujući tako apsolutnu bioraspoloživost estrogena nakon oralne primjene do oko 5% primijenjene doze. Maksimalna koncentracija od oko 22 pg/ml se postiže 6 – 8 sati nakon pojedinačne oralne primjene lijeka Angeliq. Uzimanje hrane nije imalo nikakav utjecaj na bioraspoloživost estradiola u odnosu na uzimanje lijeka natašte.

- Distribucija

Nakon oralne primjene lijeka Angeliq unutar 24 sata od primjene lijeka zamijećene su samo postepene promjene u razini estradiola u serumu. Uslijed visokih koncentracija sulfata estrogena i glukuronida u krvi

s jedne strane i enterohepatične cirkulacije s druge strane, terminalno poluvrijeme estradiola predstavlja složen parametar koji ovisi o svim ovim procesima i iznosi od 13 do 20 sati nakon oralne primjene.

Estradiol se nespecifično veže na albumine seruma i specifično na globuline koji vežu spolne hormone (SHBG). Samo oko 1 – 2% estradiola koji se nalazi u krvi postoji kao slobodan steroid, dok se 40 – 45% veže na SHBG. Vidljiv volumen distribucije estradiola nakon pojedinačne intravenozne primjene iznosi oko 1 l/kg.

- Biotransformacija

Estradiol se brzo metabolizira i osim estrona i estron sulfata, nastaje i veliki broj drugih metabolita i konjugata. Estron i estriol su poznati kao farmakološki aktivni metaboliti estradiola; samo se estron javlja u relevantnim koncentracijama u plazmi. Estron postiže oko 6 puta veću razinu u serumu u odnosu na estradiol. Razina estronskih konjugata u serumu je oko 26 puta viša u odnosu na odgovarajuće koncentracije slobodnog estrona.

- Eliminacija

Metabolički klirens estradiola iznosi oko 30 ml/min/kg. Metaboliti estradiola se izlučuju putem mokraćne i žuči s poluvremenom eliminacije od oko 1 dan.

- Uvjeti stanja dinamičke ravnoteže i linearnost

Nakon dnevne oralne primjene lijeka Angeliq, koncentracije estradiola postižu stanje dinamičke ravnoteže nakon otprilike 5 dana. Razine estradiola u serumu su otprilike 2 puta veće. Kada se estradiol primjenjuje oralno, on potiče stvaranje SHBG-a što utječe na njegovu distribuciju u odnosu na serumske proteine tako što uzrokuje povećanje udjela estradiola koji se veže na SHBG i smanjenje udjela estradiola koji se veže na albumine u serumu, kao i onog dijela estradiola koji se uopće ne veže na proteine u serumu, što sve upućuje na nelinearnu farmakokinetiku estradiola nakon oralnog uzimanja lijeka Angeliq. S rasponom doziranja od 24 sata, srednja vrijednost razine estradiola u serumu u stanju dinamičke ravnoteže varira u rasponu od 20 do 43 pg/ml nakon primjene lijeka Angeliq. Kod doza estradiola od 1 i 2 mg, njegova farmakokinetika je proporcionalna je primijenjenoj dozi.

### Posebne populacije

- Oštećenje funkcije jetre

Praćena je farmakokinetika jedne doze od 3 mg drospirenona u kombinaciji sa 1 mg estradiola (E2), kod 10 pacijentica s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) i 10 zdravih žena odgovarajuće dobi, težine i podatka o pušenju u anamnezi. Srednja koncentracija drospirenona u odnosu na vrijeme bila je usporediva u obje grupe tijekom faze apsorpcije/distribucije sa sličnim vrijednostima C<sub>max</sub> i T<sub>max</sub>, iz čega se može zaključiti da oštećenje funkcije jetre ne utječe na brzinu apsorpcije. Srednje terminalno poluvrijeme je bilo oko 1,8 puta veće i zamijećen je 50% pad u prividnom oralnom klirensu (CL/f) kod dobrovoljki sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s bolesnicama s normalnom jetrenom funkcijom.

- Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivan je učinak renalne insuficijencije na farmakokinetiku drospirenona (3 mg dnevno kroz 14 dana) kod žena s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem. U stanju dinamičke ravnoteže liječenja drospirenonom, koncentracija drospirenona u serumu u grupi sa blagim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina CL<sub>Cr</sub>, 50-80 ml/min) bile su usporedive u grupi bolesnica s normalnom bubrežnom funkcijom (CL<sub>Cr</sub>, >80 ml/min). Koncentracija drospirenona u serumu je bila

prosječno 37% veća u grupi sa umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CL<sub>cr</sub>, 30-50 mL/min) u usporedbi s grupom s normalnom bubrežnom funkcijom. Linearna regresijska analiza AUC drospirenona (0-24 sata) vrijednosti u odnosu na klirens kreatinina je razotkrila 3,5% porast sa 10 ml/min redukcije klirensa kreatinina. Ne očekuje se da je ovaj blagi porast klinički značajan.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja na životinjama sa estradiolom i drospirenonom pokazala su očekivane estrogenske i gestagenske učinke. Nema dodatnih relevantnih nekliničkih podataka za propisivača od onih već navedenih u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

kukuruzni škrob, prethodno geliran

povidon

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica:

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od prozirnoga polivinilskog filma (250 µm) i aluminijske folije (20 µm) s naznačenim danima u tjednu koji sadrže 28 tableta.

Veličine pakiranja su 1x28 tableta i 3x28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-410626445

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09.08.2014./04.05.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30.01.2024.