

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Angeliq

1 mg /2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje estradiolum 1 mg (jako estradiolum hemihydricum) a drospirenonum 2 mg

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 46 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Středně červené, kulaté, bikonvexní tablety, které mají na jedné straně vyražená písmena DL v pravidelném šestiúhelníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba (HRT) příznaků nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz také bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ženy, které neužívají hormonální substituční terapii (HRT) nebo ženy, které přejdou z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku, mohou začít s léčbou kdykoliv. Ženy přecházející z cyklického, sekvenčního kombinovaného režimu HRT by měly začít s léčbou následující den po dokončení předchozího režimu.

Dávkování

Denně se užívá jedna tableta. Každý blistr je určen pro 28 dnů léčby.

Způsob podání

Tablety se musí spolknout celé a zapít tekutinou nezávisle na příjmu stravy. Léčba je kontinuální, což znamená, že se užívá jedno balení bezprostředně za druhým bez přerušení. Tablety by se měly užívat každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud pacientka na tabletu zapomene, měla by ji užít co nejdříve. Jestliže uplynulo více než 24 hodin, není třeba užívat žádné tablety navíc. Jestliže se vynechá několik tablet, může dojít k vaginálnímu krvácení.

Při léčbě postmenopauzálních symptomů je třeba použít co nejnižší účinnou dávku.

Při zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a při jejím pokračování je třeba užívat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz rovněž bod 4.4).

Další informace o použití u speciální populace

Pediatrická populace

Přípravek Angeliq není určen pro použití u dětí a dospívajících.

Starší osoby

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4.

Pacientky s poruchou funkce jater

U žen s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater je drospirenon dobře tolerován (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Přípravek Angeliq je u žen s vážným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

U žen s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno lehké zvýšení koncentrace drospirenonu, které ale není klinicky relevantní (viz bod 5.2). Přípravek Angeliq je u žen s vážným onemocněním ledvin kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Známý, uváděný v anamnéze nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. endometriální karcinom)
- Neléčená endometriální hyperplazie
- Předchozí či současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Aktivní či nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater po dobu, dokud testy jaterních funkcí nevykazují normální hodnoty
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Porfyrie
- Těžká insuficience ledvin nebo akutní ledvinové selhání
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by se HRT měla zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutno provést pečlivé zhodnocení rizik a výhod, a to nejméně jednou ročně a v HRT by se mělo pokračovat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladých žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením či obnovením HRT se musí zjistit úplná osobní a rodinná zdravotní anamnéza. Somatické vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se musí řídit informacemi z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž četnost a povaha se upraví pro každou ženu individuálně. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny na prsech mají hlásit svému lékaři či zdravotní sestře. Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie se musí provádět ve shodě se současně platnými screeningovými postupy, přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

Stavy vyžadující dohled

Jestliže se již dříve vyskytl kterýkoliv z následujících stavů a/nebo se zhoršil během těhotenství či předchozí hormonální léčby, pacientku je třeba pečlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že se tyto stavy mohou během léčby přípravkem Angeliq znovu vyskytnout nebo se zhoršit, což zvláště platí u:

- Leiomyomů (děložních fibroidů) nebo endometriózy
- Rizikových faktorů pro tromboembolická onemocnění (viz dále)
- Rizikových faktorů pro výskyt estrogen-dependentních tumorů (např. dědičnost prvního stupně u karcinomu prsu)
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s postižením cév či bez něj
- Cholelithiázy
- Migrény nebo (silné) bolesti hlavy
- Systémového lupus erythematodes
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astmatu
- Otoklerózy

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je nutno přerušit v případě zjištěných kontraindikací a v následujících případech:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

Endometriální hyperplazie a karcinom

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplazie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšeno po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přírůstek progestagenu nejméně po dobu 12 dnů v každém měsíčním/28 denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Během prvních měsíců léčby může docházet k intermenstruačnímu krvácení a špinění. Jestliže se intermenstruační krvácení či špinění objevují po určité době léčby nebo přetrvávají i po přerušení léčby, je třeba zjistit důvod. Takové vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria, aby se vyloučila endometriální malignita.

Karcinom prsu

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen a možná i HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení (studie Women's Health Initiative, WHI) a epidemiologické studie shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 letech léčby (viz 4.8). Zvýšení rizika se projeví po několika málo letech užívání, ale vrátí se zpět na původní úroveň do několika mála (maximálně pěti) let po ukončení léčby.

HRT, zvláště estrogen - progestagen kombinovaná léčba, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Žilní tromboembolismus

HRT je doprovázena vyšším 1,3-3 násobným rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy či plicní embolie. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologické onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE. HRT může k tomuto riziku přispívat. U těchto pacientek je HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba by se neměla obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, lék by měl být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaku potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dušnost).

Onemocnění věnčitých tepen (CAD)

Randomizovaná kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen. Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu. Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a pacientky s kardiální nebo renální insuficiencí je tedy třeba pečlivě sledovat.

Během hormonální substituční terapie nebo během substituce estrogeny je nutné pečlivě sledovat ženy s preexistující hypertriglyceridemií, protože při léčbě estrogeny byly u těchto žen pozorovány vzácné případy výrazného vzestupu plasmatických triglyceridů vedoucího k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (sloupcovou analýzou či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanovené radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 prskyřicí je snižené, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázící globulin (CBG), pohlavní hormony vázící globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů nejsou změněny. Jiné plasmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Progestinová složka přípravku Angeliq je antagonistou aldosteronu se slabými kalium šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává žádný vzestup hladin kalia v séru. V klinické studii však u některých pacientek s lehkou či střední poruchou funkce ledvin při konkomitantním podávání kalium šetřících léčivých přípravků (jako jsou ACE inhibitory, antagonisté angiotensin II receptorů nebo nesteroidní antirevmatika), sérové koncentrace kalia lehce, nikoliv však signifikantně vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se během prvního měsíce léčby doporučují kontroly sérových hladin draslíku u pacientek s poruchou funkce ledvin, které vykazují již před léčbou hladiny draslíku při horní hranici referenčního rozmezí, obzvláště za současného užívání kalium šetřících léčiv. Viz také bod 4.5.

U žen se zvýšeným krevním tlakem může při léčbě přípravkem Angeliq dojít k jeho snížení (viz bod 5.1). Angeliq nemá být používán pro léčbu hypertenze. Ženy, které mají hypertenzi, musí být léčeny dle doporučených postupů pro léčbu hypertenze.

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou náchylné ke vzniku chloasma, by se měly během užívání HRT vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

V každé potahované tabletě tohoto přípravku je obsaženo 46 mg laktosy. U pacientek se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí, které jsou na bezlaktosové dietě, musí být toto množství bráno v úvahu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány informace současně užívaných léků.

Působení jiných léčivých přípravků na Angeliq

Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snižují účinnost enzymovou indukci)

Metabolismus estrogenů (a progestagenů) může být zvýšen současným podáváním léčiv, o nichž je známo, že indukují enzymy podílející se na metabolizování léčiv, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a možná také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Látky s různými účinky na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení.

Látky snižující clearance pohlavních hormonů (inhibitory enzymů)

Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci progestinu, estrogenu nebo obou. Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg denně) / estradiol (1,5 mg denně) souběžné podávání silného CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0-24h) drospirenonu 2,3krát (90% CI: 2,08, 2,54). Pro estradiol nebyly pozorovány žádné změny, i když AUC(0-24h) jeho méně silného metabolitu estronu se zvýšilo 1,39krát (90% CI: 1,27, 1,52).

Účinek přípravku Angeliq na jiné léčivé přípravky

In vitro je drospirenon schopný slabě až středně inhibovat enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450.

Na základě studií interakce *in vivo* u dobrovolnic užívajících omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako markerový substrát, jsou nepravděpodobné klinicky významné interakce drospirenonu v dávce 3 mg s ostatními léčivy, které jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450.

Není pravděpodobné, že by kombinace užívání přípravku Angeliq a nesteroidních antirevmatik (NSAID) nebo ACE inhibitorů/antagonistů angiotensin II receptorů zvyšovala koncentraci draslíku v séru. Současné užívání všech těchto tří typů léčiv může způsobit mírné zvýšení sérového draslíku, více vyjádřené u žen diabetiček. Hypertenzní ženy užívající Angeliq spolu s antihypertenzívy mohou zaznamenat další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání pohlavních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. globulinu vázajícího pohlavní hormony a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svojí mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Angeliq není během těhotenství indikován. Jestliže dojde během užívání Angeliq k otěhotnění, léčbu je nutno okamžitě přerušit. Pro drospirenon neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Do současné doby výsledky většiny epidemiologických studií, relevantní pro neúmyslnou expozici plodu kombinacím estrogenů s jinými progestageny neprokázaly teratogenní či fetotoxický účinek.

Kojení

Přípravek Angeliq není během kojení indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Angeliq nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle klasifikace dle orgánových systémů (MedDRA). Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií. Nežádoucí reakce byly zaznamenány v sedmi studiích fáze III (n = 2424 žen) a jejich souvislost s užíváním Angeliq (E2 1mg /DRSP 0,5, 1, 2 nebo 3 mg) byla hodnocena alespoň jako možná.

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí reakce byly bolest prsů (>10%) a během několika prvních měsíců léčby krvácení a špinění (>10%). Nepravidelnosti v krvácení obvykle ustupují během pokračující léčby (viz bod 5.1). Frekvence krvácení se snižuje s délkou léčby.

Třídy orgánových systémů	Časté nežádoucí účinky ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté nežádoucí účinky ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné nežádoucí účinky < 1/1000
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení hmotnosti nebo snížení hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu, hyperlipémie	
Psychiatrické poruchy	Deprese, emoční labilita, nervozita	Poruchy spánku, úzkost, snížení libida	
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Parestézie, porucha koncentrace, nestabilita	Závrať
Poruchy oka		Oční poruchy, poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			Ušní šelesty
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Embolie, venózní trombóza, hypertenze, migréna, tromboflebitida, varikózní žíly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti břicha, nauzea, zvětšení břicha	Gastrointestinální poruchy, průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech, nadýmání, poruchy chuti	

Třídy orgánových systémů	Časté nežádoucí účinky ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté nežádoucí účinky ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné nežádoucí účinky < 1/1000
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální hodnoty jaterních funkcí	Cholelithiáza
Poruchy kůže a podkoží		Kožní poruchy, akné, alopecie, pruritus, vyrážka, hirsutismus, poruchy vlasů	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Bolesti v končetinách, bolesti zad, artralgie, svalové křeče	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Poruchy močových cest Infekce močových cest	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Benigní novotvary prsů, zvětšení prsů, zvětšení děložních fibroidů, benigní novotvary děložního hrdla, menstruační poruchy, vaginální výtok	Karcinom prsu, endometriální hyperplázie, benigní novotvary dělohy, fibrocystóza prsů, poruchy dělohy, ovariální poruchy, poruchy děložního hrdla, bolesti v pánvi, vulvovaginální poruchy, vaginální kandidóza, vaginitis, suchost vagíny	Salpingitis, galaktorea
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Asténie, lokalizovaný edém	Generalizovaný edém, bolest na hrudi, malátnost, zvýšené pocení	Zimnice

Pro výčet určitých reakcí, jejich synonym a přidružených stavů jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA.

Další informace týkající se zvláštních skupin pacientek

Následující nežádoucí účinky, jejichž souvislost s užíváním přípravku Angeliq byla zkoušejícím klasifikována alespoň jako možná, byly zaznamenány ve dvou studiích u hypertenzních žen.

Poruchy metabolismu a výživy

Hyperkalémie

Srdeční poruchy

Srdeční selhání, flutter síní, prodloužený QT interval, kardiomegalie

Abnormální klinické a laboratorní nálezy

Zvýšený aldosteron v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly popsány v asociaci s HRT přípravky: erythema nodosum, erythema multiforme, chloasma a hemoragická dermatitis.

Riziko karcinomu prsu

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu přesahující 5 let bylo hlášeno až dvojnásobné riziko diagnózy karcinomu prsu.

Jakékoli zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je výrazně nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).

Dále jsou uvedeny výsledky největší epidemiologické studie (MWS) a největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (WHI).

Studie MWS (Million Women Study) – odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání.

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly 5ti letém období ^a	Poměr rizik ^b	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
HRT obsahující samotný estrogen			
50 - 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinace estrogen-progestagen			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

a) vzato ze základní incidence v rozvinutých zemích

b) celkový poměr rizik. Poměr rizik není konstantní, ale bude se zvyšovat s prodlužující se dobou užívání. Pozn. Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.

Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen, ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v 5ti letém období (95% CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
Estrogen+progestagen (CEE + MPA) ^b			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

a) WHI studie u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu.

b) Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4). V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce

estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii MWS nezvýšilo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

WHI Studies – dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
		Samotný perorální estrogen^a	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Perorální kombinace estrogen-progestagen	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^a Studie u žen bez dělohy

Riziko choroby věnčitých tepen (CAD)

Riziko choroby věnčitých tepen u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen-progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen-progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

WHI Studies – dodatečné riziko ischemické mozkové příhody ^{a)} při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

^a Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích dobrovolníci mužského pohlaví dobře snášeli dávky až do 100 mg drospirenonu. Na základě všeobecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy se mohou pravděpodobně vyskytnout příznaky jako nevolnost a zvracení a - u mladých dívek a některých žen - vaginální krvácení. Specifická antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestageny a estrogény, kombinace; ATC kód G03FA17

Estradiol

Angeliq obsahuje syntetický 17β-estradiol, který je chemicky a biologicky identický s endogenním humánním estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy. Estrogeny brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Drospirenon:

Drospirenon je syntetický progestagen.

Protože estrogeny podporují růst endometria, estrogeny bez přísadků zvyšují riziko endometriální

hyperplazie a karcinomu. Příklad progestagenu snižuje, avšak neodstraňuje riziko endometriální hyperplazie vyvolané estrogenem u žen, u nichž nebyla provedena hysterektomie.

Drospirenon vykazuje aktivitu antagonisty aldosteronu. Proto lze pozorovat zvýšenou exkreci sodíku a vody a sníženou exkreci kalia.

Ve studiích prováděných na zvířatech neměl drospirenon žádnou estrogení, glukokortikoidní či antiglukokortikoidní aktivitu.

Informace z klinických studií

- Úleva od symptomů nedostatku estrogenů a mechanismus krvácení

Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby. Amenorea byla pozorována u 73 % žen v průběhu 10 až 12 měsíců léčby. Intermenstruační krvácení a/nebo špinění se objevilo u 59 % žen během prvních tří měsíců léčby a u 27 % během 10 až 12 měsíců léčby.

- Prevence osteoporózy

Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty. Účinek estrogenu na kostní denzitu je závislý na dávce. Zdá se, že ochrana je efektivní po dobu pokračování léčby. Po přerušení HRT je míra ztráty kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

Důkaz ze studie WHI a meta analyzovaných studií ukazuje, že současné používání HRT, samotná HRT či v kombinaci s progestagenem - podávaná převážně zdravým ženám - snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může rovněž zabránit vzniku fraktur u žen s nízkou kostní hustotou a/nebo existující osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Po 2 letech léčby přípravkem Angeliq bylo dosaženo zvýšení kostní denzity kyčle (BMD) 3,96 +/- 3,15 % (průměr +/- SD) u pacientek s osteopenií a 2,78 +/- 1,89 % (průměr +/- SD) u pacientek bez osteopenie. Procento žen, u nichž se BMD zachovala či zvýšila v oblasti kyčlí během léčby, bylo 94,4 % u pacientek s osteopenií a 96,4 % u pacientek bez osteopenie.

Angeliq má rovněž vliv na BMD lumbální páteře. Po 2 letech bylo dosaženo zvýšení 5,61 +/- 3,34 % (průměr +/- SD) u pacientek s osteopenií a 4,92 +/- 3,02 % (průměr +/- SD) u pacientek bez osteopenie. Procento žen s osteopenií, u nichž se BMD zachovala či zvýšila v lumbální oblasti během léčby, bylo 100% u pacientek s osteopenií, zatímco toto procento dosáhlo 96,4 % u pacientek bez osteopenie.

- Antimineralokortikoidní aktivita

DRSP má vlastnosti antagonisty aldosteronu, což může mít za následek pokles krevního tlaku u hypertenzních žen. V dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii postmenopauzální pacientky se zvýšeným krevním tlakem, léčené Angeliq po dobu 8 týdnů (n=123), zaznamenaly signifikantní snížení systolických/diastolických hodnot krevního tlaku (při změření tlaku v ordinaci pomocí manžety hodnoty -12 /-9 mm Hg oproti základnímu tlaku, oproti placebo -3 /-4 mm Hg, při 24 hodinovém ambulantním měření -5 /-3 mm Hg oproti základnímu tlaku a -3 /-2 mm Hg oproti placebo).

Angeliq nemá být používán pro léčbu hypertenze. Ženy, které mají hypertenzi, musí být léčeny dle doporučených postupů pro léčbu hypertenze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

- Absorpce

Po perorálním podání se drospirenon rychle a úplně vstřebává. Při jednorázovém podání se dosahuje nejvyšších hladin v séru přibližně 21,9 ng/ml asi za 1 hodinu po požití. Při opakovaném podání se dosahuje maximální koncentrace v ustáleném stavu přibližně 35,9 ng/ml asi za 10 dní po požití. Absolutní biologická dostupnost je v rozmezí 76 až 85 %. Konkomitantní požití stravy nemá na biologickou dostupnost žádný vliv.

- Distribuce

Po perorálním podání klesají koncentrace drospirenonu ve dvou fázích, které jsou charakterizovány průměrným poločasem přibližně 35 až 39 hodin. Drospirenon se váže na albumin v séru a neváže se na pohlavní hormony vázící globulin (SHBG) ani na kortikoidy vázící globulin (CGB). Jako volný steroid je přítomno pouze 3 až 5 % celkových koncentrací látky v séru. Průměrný aparentní distribuční objem drospirenonu je 3,7 až 4,2 l/kg.

- Biotransformace

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, tvořený redukcí a následnou sulfatací. Oba hlavní metabolity jsou farmakologicky inaktivní. Drospirenon také podléhá oxidačnímu metabolismu katalyzovanému cytochromem CYP34A.

- Eliminace

Rychlost metabolického odbourávání drospirenonu v séru 1,2 až 1,5 ml/min/kg při 25 % variabilitě mezi subjekty. Drospirenon je vylučován pouze ve stopových množstvích v nezměněné formě. Metabolity drospirenonu jsou vylučovány stolicí a močí při exkrecním poměru 1,2 až 1,4. Poločas exkrece metabolitu močí a stolicí je přibližně 40 hodin.

- Podmínky ustáleného stavu a linearita

Při denním perorálním podávání Angeliq dosahují koncentrace drospirenonu ustáleného stavu asi za 10 dní. Koncentrace drospirenonu v séru se kumulovaly přibližně v koeficientu 2 až 3 v důsledku poměru poločasu a intervalu dávkování. V ustáleném stavu se průměrné koncentrace drospirenonu v séru pohybují v rozmezí 14 až 36 ng/ml po podání Angeliq. Farmakokinetika drospirenonu je dávkově proporcionalní v rozsahu dávky 1 až 4 mg.

Estradiol

- Absorpce

Po perorálním podání se estradiol rychle a úplně vstřebává. Během absorpce a prvního průchodu játry prochází estradiol extenzivním metabolismem, čímž se snižuje absolutní biologická dostupnost estrogenu po perorálním podání asi na 5 % dávky. Při jednorázovém perorálním podání se dosahuje maximální

koncentrace přibližně 22 pg/ml asi za 6 až 8 hodin. Požití stravy nemá na dostupnost estradiolu žádný vliv v porovnání s podáním léčiva při prázdném žaludku.

- Distribuce

Po perorálním podání Angeliq byly v intervalu podání 24 hodin pozorovány pouze postupně měnící se koncentrace estradiolu v séru. Kvůli velkému cirkulujícímu množství estrogen sulfátů a glukuronidů na straně jedné a enterohepatické recirkulaci na straně druhé představuje konečný poločas estradiolu složený parametr, který závisí na všech těchto procesech a pohybuje se v rozsahu 13 až 20 hodin po perorálním podání.

Estradiol je vázán nespecificky na sérový albumin a specificky na SHBG. Jako volný steroid je přítomno pouze asi 1 až 2 % cirkulujícího estradiolu, 40 až 45 % se váže na SHBG. Průměrný aparentní distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je přibližně 1 l/kg.

- Biotransformace

Estradiol se rychle metabolizuje a kromě estronu a estron sulfátu vzniká velký počet dalších metabolitů a konjugátů. Estron a estriol jsou známy jako farmakologicky aktivní metabolity estradiolu, přičemž se v plazmě v relevantních koncentracích vyskytuje pouze estron. Estron dosahuje v séru přibližně šestinásobně vyšších hladin než estradiol. Sérové koncentrace konjugátů estronu jsou přibližně 26 krát vyšší než odpovídající koncentrace volných estronů.

- Eliminace

Zjistilo se, že metabolická clearance je přibližně 30 ml/min/kg. Metabolity estradiolu jsou vylučovány močí a žlučí s poločasem přibližně 1 den.

- Podmínky ustáleného stavu a linearita

Při denním perorálním podávání Angeliq dosahují koncentrace estradiolu ustáleného stavu asi za 5 dní. Koncentrace estradiolu v séru se kumulují přibližně dvojnásobně. Perorálně podávaný estradiol indukuje tvorbu SHBG, který ovlivňuje distribuci ve vztahu k sérovým proteinům, což způsobuje zvýšení SHBG vázané frakce a snížení albumin vázané a nevázané frakce, což je známkou nelineární farmakokinetiky estradiolu po požití Angeliq. V intervalu dávkování 24 hodin se průměrné hladiny v séru v ustáleném stavu pohybují v rozmezí 20 až 43 pg/ml po podání Angeliq. Farmakokinetika estradiolu je dávkově porporcionální u dávek 1 a 2 mg.

Zvláštní populace

- Porucha funkce jater

Farmakokinetika jediné perorální dávky 3 mg DRSP v kombinaci s 1 mg estradiolu (E2) byla vyhodnocována u 10 pacientek se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a u deseti zdravých subjektů ženského pohlaví se shodným věkem, hmotností a anamézou kouření. Profily průměrné koncentrace DRSP v séru v čase byly srovnatelné u obou skupin žen během absorpční/distribuční fáze s podobnými hodnotami C_{max} a t_{max}, což naznačuje, že míra absorpce nebyla ovlivněna poruchou funkce jater. Průměrný konečný poločas byl přibližně 1,8 krát vyšší u dobrovolníků se středním poškozením funkce jater a byl zaznamenán přibližně 50 % pokles aparentní perorální clearance (CL/f) ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

- Porucha funkce ledvin

Vliv renální insuficience na farmakokinetiku DRSP (3mg denně po 14 dnů) byl zkoumán u subjektů ženského pohlaví s normální funkcí ledvin a s mírnou a střední poruchou funkce ledvin. Při léčbě s ustáleným stavem DRSP byly hladiny DRSP v séru ve skupině s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CLcr 50-80 ml/min) srovnatelné s hladinami ve skupině s normální funkcí ledvin (CLcr, > 80 ml/min). Hladiny DRSP v séru byly ve skupině se střední poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CLcr 30-50 ml/min) průměrně o 37 % vyšší než hladiny ve skupině s normální funkcí ledvin. Lineární regresní analýza hodnot DRSP AUC(0-24 hodin) ve vztahu ke clearanci kreatininu ukázala zvýšení o 3,5 % při snížení clearance kreatininu o 10 ml/min. Neočekává se, že by toto mírné zvýšení bylo klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech s estradiolem a drospirenonem prokázaly očekávané estrogenní a gestagenní účinky. Neexistují žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které již nebyly začleněny do jiných částí tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Předželatinovaný kukuřičný škrob

Povidon 25

Magnesium-stearát (E470b)

Obal tablety:

Hypromelosa (E464)

Makrogol 6000

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z průhledné polyvinylové fólie (250 µm)/hliníkové fólie (20 µm) obsahující 28 potahovaných tablet s vytištěnými zkratkami dnů v týdnu.

Velikost balení: 1 x 28 potahovaných tablet a 3 x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/102/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.4.2005 / 6.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.5.2017