

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Angeliq

1mg /2mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky: laktosa 46 mg

Úplný seznam pomocných látek viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

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 příznaků nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vyšším rizikem budoucích zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky schválené 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.

- Podávání

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).

4.3 Kontraindikace

- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Známé, dříve prodělané maligní nádorové onemocnění prsu či podezření na ně
- Známé maligní estrogen-dependentní tumory či podezření na ně (např. endometriální karcinom)
- Neléčená endometriální hyperplazie
- Předchozí idiopatická 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
- Porfyrie
- Těžká insuficience ledvin nebo akutní ledvinové selhání
- Známá přecitlivělost na léčivé látky nebo některou z pomocných látek

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením či obnovením HRT se musí zjistit úplná osobní a rodinná anamnéza. Somatické vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se musí řídit tímto ohledem, kontraindikacemi a upozorněními pro použití. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž častost 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 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
- Anamnézy tromboembolických onemocnění (viz dále) či rizikových faktorů pro tato onemocnění
- 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 erythematoses
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astmatu
- Otoklerózy

Důvody pro okamžité ukončení léčby:

Léčbu je nutno přerušit v případě, že se objeví kontraindikace a v následujících situacích:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový nástup bolestí hlavy migrenového typu
- Těhotenství

Endometriální hyperplazie

Riziko endometriální hyperplazie a karcinomu je zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu (viz bod 4.8). Příklad progestagenu nejméně po dobu 12 dnů během cyklu u žen, u nichž nebyla provedena hysterektomie, toto riziko velmi snižuje.

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

Randomizované, placebem kontrolované klinické studie Women's Health Initiative (WHI), a epidemiologické studie včetně Million Women Study (MWS), popisovaly zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících estrogenu, kombinace estrogen-progestagen nebo tibolon v rámci HRT trvajících několik let (viz 4.8). U všech HRT se nadměrné riziko stává zjevným v průběhu několika let užívání a roste s délkou doby užívání léčiva, ale klesá zpět na výchozí hodnotu během několika (nejvýše pěti) let po ukončení léčby.

V MWS bylo relativní riziko karcinomu prsu spojené s konjugovanými koňskými estrogény (CEE) nebo estradiolem (E2) vyšší v případě přidání progestagenu, a to sekvenčně či kontinuálně a bez ohledu na typ progestagenu. Neprokázal se rozdíl ve výši rizika mezi různými cestami podání.

Ve studii WHI bylo užívání kontinuálního kombinovaného přípravku obsahujícího konjugované koňské estrogenu a medroxyprogesteron acetát (CEE + MPA) spojeno s výskytem karcinomů prsu mírně větších rozměrů a s častějšími metastázami do místních lymfatických uzlin v porovnání s placebem.

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

Žilní tromboembolie

HRT je doprovázena vyšším relativním rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy či plicní embolizace. V randomizované kontrolované studii a v epidemiologických studiích bylo zjištěno dvou až třináásobně vyšší riziko těchto příhod u osob užívajících HRT ve srovnání s osobami, které HRT neužívají. Počet případů VTE, které se objeví během pětiletého období u žen, které HRT neužívají, se odhaduje na 3 případy na 1000 žen ve věku 50 až 59 let a na 8 případů na 1000 žen ve věku od 60 do 69 let. Počet případů VTE navíc, které se objeví během pětiletého období u zdravých žen, které užívají HRT, se odhaduje na 2 až 6 případů (nejlepší odhad = 4) na 1000 žen ve věku 50 až 59 let a na 5 až 15 případů (nejlepší odhad = 9) na 1000 žen ve věku od 60 do 69 let. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce podávání HRT než později.

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita (BMI > 30 kg/m²) a systémový lupus erythematosus (SLE). Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Pacientky s VTE v anamnéze nebo se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE. HRT může k tomuto riziku přispívat. Pacientka s osobní anamnézou nebo závažnou rodinnou anamnézou tromboembolie nebo rekurentních spontánních potratů by měla být vyšetřena s ohledem na vyloučení trombofilní predispozice. Dokud nebude provedeno důkladné vyšetření trombofilních faktorů nebo zahájena antikoagulační léčba, nasazení HRT by mělo být u takových pacientek kontraindikováno. Ženy, které jsou již léčeny antikoagulační terapií, vyžadují důkladné posouzení poměru přínosu a rizika podávání HRT.

Riziko VTE může být dočasně zvýšeno prolongovanou imobilizací, závažným traumatem nebo rozsáhlým chirurgickým výkonem. Jako u všech pacientů v pooperačním období musí být věnována velká pozornost profylaktickým opatřením k zabránění vzniku VTE po chirurgickém výkonu. Tam, kde se očekává prolongovaná imobilizace po plánované operaci, a to zvláště po chirurgickém zákroku v břišní dutině nebo po ortopedickém výkonu na dolních končetinách, je třeba zvážit dočasné vysazení HRT 4 až

6 týdnů před výkonem, pokud to bude možné. Léčba by neměla být znovu zahájena, dokud pacientka nebude zcela mobilní.

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 koronárních tepen (CAD)

Neexistuje žádný důkaz z randomizovaných kontrolovaných studií příznivého ovlivnění kardiovaskulárního systému při kontinuálním užívání kombinace konjugovaných estrogenů a medroxyprogesteron acetátu (MPA). Dvě velké klinické studie (WHI a HERS, tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) prokázaly možné zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity v prvním roce podávání a žádný celkový přínos. Pro další přípravky HRT existuje pouze omezené množství dat z randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily účinky na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Proto není jisté, zda se tato zjištění vztahují rovněž na jiné přípravky HRT.

Cévní mozková příhoda

Velká randomizovaná klinická studie (studie WHI) zjistila jako sekundární výsledek zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody u zdravých žen během léčby kontinuálními kombinovanými estrogeny a MPA. Počet případů cévní mozkové příhody, které se objeví během pětiletého období u žen, které HRT neužívají, se odhaduje na 3 případy na 1000 žen ve věku 50 až 59 let a na 11 případů na 1000 žen ve věku od 60 do 69 let. Počet případů cévní mozkové příhody navíc, které se objeví během pětiletého období u žen, které užívají konjugované estrogeny a MPA, se odhaduje na 0 až 3 případy (nejlepší odhad = 1) na 1000 žen ve věku 50 až 59 let a na 1 až 9 případů (nejlepší odhad = 4) na 1000 žen ve věku od 60 do 69 let. Není jisté, zda se zvýšené riziko rovněž vztahuje na jiné přípravky HRT.

Karcinom ovaria

Dlouhodobé podávání (nejméně 5 až 10 let) HRT přípravků obsahujících pouze estrogen hysterektomovaným ženám bylo v některých epidemiologických studiích provázeno zvýšením rizika ovariálního karcinomu. Není jisté, zda-li dlouhodobé podávání kombinované HRT přináší jiné riziko než přípravky obsahující pouze estrogen.

Jiná onemocnění

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 pryskyřicí je sníženo, 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).

Neexistuje přesvědčivý důkaz zlepšení kognitivních funkcí. Je zde určitý důkaz ze studie WHI o zvýšeném riziku možné demence u žen, které začnou užívat kontinuální kombinované CEE a MPA po dosažení věku 65 let. Není známo, zda se toto zjištění vztahuje na mladší postmenopauzální ženy nebo na jiné přípravky HRT.

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 4.5.

U žen se zvýšeným krevním tlakem může při léčbě přípravkem Angeliq dojít k jeho snížení (viz 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

Působení jiných léčiv na Angeliq

Metabolismus estrogenů [a progestagenů] může být zvýšen současným podáváním léčiv, o nichž je známo, že indukují enzymy podílející se na metabolismu léčiv, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako silné inhibitory, vykazují naopak indukční vlastnosti, pokud jsou podávány společně se steroidními hormony. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů [a progestagenů].

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

Hlavní metabolity drospirenonu se tvoří bez působení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňují metabolismus drospirenonu.

Interakce přípravku Angeliq s jinými léčivy

Na základě studií inhibice *in vitro* a na základě studií interakce *in vivo* u dobrovolnic dostávajících rovnovážné dávky 3 mg drospirenonu denně a omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako markerový substrát, jsou nepravděpodobné klinicky významné interakce drospirenonu 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).

4.6 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 známo. 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

Nebyly pozorovány žádné účinky 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 ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné < 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

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné < 1/1000
Oční poruchy		Oční poruchy, poruchy zraku	
Ušní poruchy			Ušní šelesty
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Embolismus, 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	
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 choroby prsů	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 jinde 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.

Karcinom prsu

Podle důkazů z velkého počtu epidemiologických studií a jedné randomizované placebem kontrolované studie, Women's Health Initiative (WHI), celkové riziko karcinomu prsu u současných či nedávných uživatelék HRT roste se zvyšující se dobou užívání HRT.

Pro HRT obsahující *pouze estrogen* jsou podobné odhady relativního rizika (RR) z opakované analýzy původních údajů z 51 epidemiologických studií (v nichž >80% užívané HRT bylo HRT pouze s estrogenem) ve výši 1,35 (95 % CI: 1,21 - 1,49) a z epidemiologické studie Million Women Study (MWS) ve výši 1,30 (95% CI: 1,21 - 1,40).

Pro kombinovanou HRT *estrogen plus progestagen* uvádělo několik epidemiologických studií celkové vyšší riziko pro karcinom prsu než u estrogenů samotných.

MWS uváděla, že při porovnání s ženami, které substituční léčbu nikdy neužívaly, použití různých typů HRT kombinující estrogeny a progestageny bylo spojeno s vyšším rizikem karcinomu prsu (RR = 2,00, 95 %CI: 1,88 - 2,12) než použití estrogenů samotných (RR = 1,30, 95 % CI: 1,21 - 1,40) nebo použití tibolonu (RR = 1,45; 95 % CI: 1,25 - 1,68).

Studie WHI udávala odhad rizika 1,24 (95 % CI: 1,01 - 1,54) po 5,6 letech užívání estrogen-progestagen kombinované HRT (CEE + MPA) u všech uživatelék ve srovnání s placebem.

Absolutní rizika vypočítaná ze studií MWS a WHI jsou uvedena dále:

MWS odhadovala ze známého průměrného výskytu karcinomu prsu v rozvinutých zemích, že:

- u žen neužívajících HRT se očekává, že přibližně 32 z každého 1000 žen bude mít diagnostikovaný karcinom prsu ve věku 50 až 64 let.
- Pro 1000 současných či nedávných uživatelék HRT bude počet případů zjištěných navíc během příslušných období následující:
- Pro uživatelky pouze estrogenové substituční léčby
 - od 0 do 3 (nejlepší odhad = 1,5) pro užívání po dobu 5 let,
 - od 3 do 7 (nejlepší odhad = 5) pro užívání po dobu 10 let.

Pro uživatelky kombinované estrogen- progestagenové HRT

- od 5 do 7 (nejlepší odhad = 6) pro užívání po dobu 5 let,
- od 18 do 20 (nejlepší odhad = 19) pro užívání po dobu 10 let.

Studie WHI odhadovala, že po 5,6 letech sledování žen ve věku od 50 do 79 let bylo 8 případů invazivního karcinomu prsu navíc způsobeno kombinovanou *estrogen-progestagenovou* HRT (CEE a MPA) na 10000 žen /1 rok užívání.

Podle výpočtů z údajů získaných ve studii se odhaduje, že:

- na 1000 žen ve skupině s placebem
 - by bylo diagnostikováno přibližně 16 případů invazivního karcinomu prsu během 5 let.
- na 1000 žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT (CEE + MPA) by byl počet případů zjištěných navíc následující:
 - od 0 do 9 (nejlepší odhad = 4) pro užívání po dobu 5 let.

Počet případů karcinomu prsu navíc u žen, které užívají HRT je v zásadě podobný pro ženy, které začínají s HRT bez ohledu na věk, kdy s užíváním začínají (ve věku od 45 do 65 let) (viz bod 4.4).

Endometriální karcinom

U žen s intaktním uterem se zvyšuje riziko endometriální hyperplazie a endometriálního karcinomu s rostoucí dobou užívání samotných estrogenů. Podle údajů z epidemiologických studií je pro ženy neužívající HRT nejlepší odhad rizika na 5 žen z každého 1000, u nichž se očekává diagnostikování endometriálního karcinomu ve věku od 50 do 65 let. V závislosti na době trvání léčby a dávce estrogenu je udávaný nárůst rizika endometriálního karcinomu mezi užívatelkami samotných neoponovaných estrogenů dvakrát až dvanáctkrát vyšší v porovnání s ženami neužívajícími HRT. Přídavek progestagenu k léčbě založené pouze na estrogenu toto zvýšené riziko značně snižuje.

V souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- Benigní a maligní estrogen-dependentní tumory, např. endometriální karcinom.
- Žilní tromboembolie, tj. hluboká žilní trombóza nohou či v pánevní oblasti a plicní embolie se častěji vyskytují mezi užívatelkami náhradní hormonální léčby než je tomu u žen, které takovou léčbu nepodstupují. Další informace naleznete v bodu 4.3 a 4.4.
- Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda.
- Onemocnění žlučníku.
- Onemocnění kůže a podkoží: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobná demence (viz bod 4.4).

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 estrogenu, kombinace; ATC kód G03F A 17

Estradiol

Angeliq obsahuje syntetický 17 β -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 estrogenu podporují růst endometria, estrogenu bez přísadků zvyšují riziko endometriální hyperplazie a karcinomu. Přídavek 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 estrogenu 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 obratu 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 dvojité 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.

- Metabolismus

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, přičemž oba vznikají za působení systému P450. Oba hlavní metabolity jsou farmakologicky inaktivní. Na základě údajů *in vitro* je drospirenon v menší míře metabolizován cytochromem P450 3A4. Studie *in vitro* a klinické studie nenaznačují inhibiční účinek DRSP na enzymy CYP po podání přípravku Angeliq.

- 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 exkrečním 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 proporcionální 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.

- Metabolismus

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

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 proporcionální u dávek 1 a 2 mg.

Zvláštní populace

- Poškození 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 anamnézou 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 zhoršenou funkcí 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.

- Poškození ledvin

Vliv renální insuficience na farmakokinetiku DRSP (3mg denně po 14 dnů) byl zkoumán u subjektů ženského pohlaví s normální funkcí ledvin a s mírným a středním poškozením funkce ledvin. Při léčbě s ustáleným stavem DRSP byly hladiny DRSP v séru ve skupině s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{cr} 50-80 ml/min) srovnatelné s hladinami ve skupině s normální funkcí ledvin (CL_{cr}, > 80 ml/min). Hladiny DRSP v séru byly ve skupině se středním poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{cr} 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 estrogení a gestagení 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní opatření pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost 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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín
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

1.7.2011