

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANGELIQ® 1 mg/2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Estradiol (estradiol hemihidrat olarak) ... 1 mg,
Drospirenon 2 mg

Yardımcı maddeler: Laktoz monohidrat (sığır)48.2 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında, düzgün bir altıgen içinde "DL" baskılı, bikonveks, orta kırmızı, yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Östrojen eksikliği semptomlarına yönelik olarak menopozdan 1 yıldan daha uzun süre geçmiş menopoz sonrası kadınlarda. Hormon replasman tedavisinde (HRT), Osteoporozla yönelik ilaçları tolere edemeyen ya da bunların kontrendike olduğu ve kırık açısından yüksek risk taşıyan menopoz sonrası kadınlarda kırıkların önlenmesinde kullanılır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
65 yaş üstü kadınlarda tedavi deneyimi sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Her gün bir tablet alınır.

HRT almayan ya da başka bir sürekli kombine üründen bu ilaca geçmek isteyen kadınlar tedaviye herhangi bir zamanda başlayabilirler. Sürekli sekansiyel ya da siklik HRT'nin değiştirileceği kadınlarda ANGELIQ tedavisine başlanmadan önce mevcut tedavinin halihazırdaki siklusu tamamlanmalıdır.

Bir tabletin unutulması durumunda mümkün olan en kısa zamanda yeni bir tablet alınmalıdır. 24 saatten fazla gecikmenin olması durumunda ek tablet alımı gerekmez. Çok sayıda tablet unutulması kanamalara neden olabilir.

Postmenopozal semptomların tedavisine başlama ve devam için en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Uygulama sıklığı ve süresi

Her paket 28 günlük tedavi içindir. Tedavi süreklidir, bir sonraki pakete ara vermeden geçilmelidir.

Uygulama şekli

Tabletler gıda alımından bağımsız, yeterli miktarda su ile tam olarak yutulur. Tabletler tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Hafif ya da orta derece böbrek yetmezliği olan kadınlarda drospirenon maruziyetinde hafif artış gözlenmiştir ancak klinik olarak önemli olması beklenmemektedir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). ANGELIQ, ciddi böbrek hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği: Hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği olan kadınlarda drospirenon iyi tolere edilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). ANGELIQ ciddi karaciğer hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon: Çocukların ve adolesanların kullanımında endike değildir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması ihtiyacını gösteren herhangi bir veri yoktur. 65 yaş ve üzerindeki kadınlar için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Hormon replasman tedavisi (HRT) aşağıda sıralanmış olan durumlardan herhangi biri söz konusu olduğu durumda başlatılmamalıdır. Söz konusu durumlardan biri HRT sırasında ortaya çıkarsa, ürünün kullanımı ivedilikle bırakılmalıdır.

- Tanı konmamış genital kanama
- Bilinen meme kanseri ya da şüphesi
- Bilinen ya da şüphelenilen östrojene bağlı malign tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Önceden veya devam etmekte olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Aktif veya yakın zamanlı arteriyel tromboembolik hastalık (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testleri normale dönmediği sürece karaciğer hastalığı öyküsü
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Şiddetli böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetmezliği
- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Porfiri

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisinde HRT yalnızca yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlanmalıdır. Tüm vakalarda risk ve yararlar en az yılda bir kez olmak üzere dikkatle değerlendirilmeli ve HRT yalnızca yarar riskten fazla olduğu sürece sürdürülmelidir.

Erken menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili riskler hakkında sınırlı miktarda kanıt bulunmaktadır. Daha genç kadınlarda mutlak riskin daha düşük düzeyde olması nedeniyle, bu kadınlarda yarar ve risk dengesi daha yaşlı kadınlarda olduğundan daha olumlu olabilir.

Medikal muayene/takip

HRT başlanmadan veya HRT'ye geri dönüş yapılmadan önce, kişisel ve ailesel tıbbi öykü eksiksiz şekilde alınmalıdır. Fiziksel (pelvis ve memeler dahil) muayeneyi bu öykü ile kontrendikasyonlar ve kullanım uyarıları yönlendirmelidir. Tedavi sırasında her bir kadına göre uyarlanmış olan sıklık ve kapsamda periyodik kontroller yapılması önerilmektedir. Kadınlar memelerindeki hangi tip değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. İncelemeler örneğin mamografi gibi uygun görüntüleme cihazları kullanılarak, kabul edilmiş olan geçerli tarama uygulamalarına uygun şekilde, kişinin klinik gereksinimleri doğrultusunda uyarlanarak yapılmalıdır.

Takip gerektiren durumlar

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin geçerli olması, daha önce görülmüş olması ve/veya gebelik ya da önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlenmiş olması halinde hasta yakın takibe alınmalıdır. Özellikle aşağıdakiler olmak üzere bu durumların ANGELIQ tedavisi sırasında yeniden ortaya çıkabileceği veya şiddetlenebileceği dikkate alınmalıdır:

- Leyomyom (uterin fibroidler) veya endometriyozis,
- Tromboembolik bozukluklarla ilgili risk faktörleri (aşağıda yer almaktadır)
- Östrojene bağlı tümörlerle ilgili risk faktörleri, örn. meme kanserinde 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulum ile veya tek başına diabetes mellitus
- Kolelityazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıda yer almaktadır)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

Tedavinin derhal kesilmesini gerektiren durumlar

Bir kontrendikasyon saptanması halinde ve aşağıdaki durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır.

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonunda kötüleşme
- Kan basıncında anlamlı yükselme
- Yeni başlangıçlı migren tipi baş ağrısı
- Gebelik

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

Uterusu sağlam olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve karsinom riski uzun süreli tek başına östrojen uygulamasıyla artmaktadır. Yalnızca östrojen kullananlarda endometriyal kanser bakımından kullanmayanlara kıyasla bildirilen artış, tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olmak üzere 2 ila 12 kat daha fazladır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Tedavinin kesilmesinden sonra risk en az 10 yıl süreyle yüksekliğini koruyabilmektedir.

En az ayda 12 gün / 28 günlük döngü şeklinde siklik olarak progesteron eklenmesi veya sürekli kombine östrojen -progesteron tedavisi, histerektomi uygulanmamış olan kadınlarda yalnızca östrojen içeren HRT ile ilişkili risk artışını önlemektedir.

Tedavinin ilk aylarında beklenmeyen kanama ve lekelenme olabilir. Beklenmeyen kanama veya lekelenme tedavide belli bir süre geçtikten sonra olursa veya tedavi bırakıldıktan sonra devam ederse, endometriyal malignitenin dışlanması için endometriyal biyopsi dahil olmak üzere nedenin araştırılması gerekir.

Meme kanseri

Genel kanıtlar kombine östrojen -progesteron ve muhtemelen yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT kullanma süresine bağlı olmak üzere meme kanseri riskinde artış olduğunu düşündürmektedir.

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı İnisiyatifi (WHI) çalışması ve epidemiyolojik çalışmalar kombine östrojen-progesteron içeren HRT kullanan kadınlarda meme kanseri bakımından yaklaşık 3 yıl sonrasında belirgin hale gelen bir risk artışı bulunduğu konusunda tutarlılık sergilemektedir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu risk fazlalığı kullanımın ilk birkaç yılı içinde belirgin hale gelmekle birlikte, tedavinin kesilmesinden birkaç yıl sonra (en fazla beş yıl) başlangıç değerine dönmektedir.

Özellikle kombine östrojen-progesteron tedavisi şeklindeki HRT mamografik görüntülerin yoğunluğunu arttırmakta, bu durum meme kanserinin radyolojik olarak saptanmasını olumsuz etkileyebilmektedir.

Venöz tromboembolizm

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

HRT venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişmesi bakımından 1.3 ila 3 kat fazla riskle ilişkilendirilmektedir. Bu tip bir olayın HRT kullanımının ilk yılı içinde ortaya çıkması sonraki yıllara kıyasla daha olasıdır (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Genel kabul gören VTE risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, ileri yaş, majör ameliyat, obeziteyle (VKİ >30 kg/m²) ilgili kişisel veya ailesel öykü, gebelik/doğum sonrası dönemde olma, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanser yer almaktadır. Varikoz venlerin VTE'deki olası rolü konusunda herhangi bir görüş birliği yoktur.

Bilinen trombofilik durumu olan hastalarda VTE riski artmış olup, HRT bu riski daha da arttırabilmektedir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, ameliyat sonrası VTE'nin önlenmesi için profilaktik önlemlerin alınması gerekmektedir. Elektif ameliyat sonrasında uzun süreli hareketsizliğin söz konusu olduğu durumlarda HRT'nin 4 ila 6 hafta önceden geçici olarak kesilmesi

önerilmektedir. Kadın tamamen hareketli hale gelene kadar tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

VTE öyküsü bulunmayan ancak birinci derece akrabasında genç yaşta tromboz öyküsü olan kadınlarda, sınırlılıkları (trombofilik kusurların yalnızca bir bölümü taramayla saptanabilmektedir) bakımından ayrıntılı danışma sağlandıktan sonra tarama yapılması önerilebilir. Aile üyelerinde trombozla ilişkili trombofilik kusur saptanması veya kusurun 'şiddetli' olması halinde (örn. antitrombin, protein S veya protein C eksikliği ya da bu kusurların kombinasyonu) HRT kontrendikedir.

Kronik antikoagülan tedavisi almakta olan kadınlarda HRT kullanımının yarar-risk dengesi dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlandıktan sonra VTE gelişmesi halinde, ilaç kesilmelidir. Hastalar, potansiyel tromboembolik semptom (örn. bacakta ağrılı şişme, göğüste aniden başlayan ağrı, nefes darlığı) farketmeleri halinde derhal doktorlarıyla iletişime geçmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalarda önceden KAH bulunan veya bulunmayan ve kombine östrojen ve progesteron veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda miyokard infarktüsüne karşı koruma sağlanmasıyla ilgili kanıt bulunmamaktadır. Kombine östrojen ve progesteron içeren HRT kullanımı sırasında rölatif KAH riski hafif artış göstermektedir. Başlangıçtaki mutlak KAH riski büyük oranda yaşa bağlı olduğundan, östrojen ve progesteron kullanımına bağlı KAH vakalarının sayısı menopoza yakın olan sağlıklı kadınlarda son derece düşük olmakla birlikte, ilerleyen yaşla birlikte bu sayı da artmaktadır.

İskemik inme

Kombine östrojen-progesteron ve tek başına östrojen tedavisi iskemik inme riskinde 1.5 kata kadar olan artışla ilişkilendirilmektedir. Rölatif risk yaş veya menopozdan itibaren geçen süreye göre değişmemektedir. Bununla birlikte, başlangıçtaki inme riski büyük oranda yaşa bağlı olup, HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden çok daha nadir görülür. Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen- progesteron içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer Durumlar

Östrojenler sıvı tutulumuna neden olabildiğinden, kardiyak veya renal disfonksiyon bulunan hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Östrojen tedavisiyle pankreatite yol açan büyük plazma trigliserid artışlarının olduğu nadir vakalar bildirilmiş olduğundan, önceden hipertrigliseridemi bulunan kadınlar östrojen replasman veya hormon replasman tedavisi sırasında yakın takibe alınmalıdır.

Östrojenler tiroid bağlayıcı globulin (TBG) artışına neden olarak protein bağlı iyodin (PBI), T4 düzeyleri (kolon veya radyoimmünoassay ile) veya T3 düzeyleri (radyoimmünoassay ile) ile ölçülen dolaşımdaki total tiroid hormonunu arttırmaktadır. T3 resin alınımındaki azalma, yüksek TBG düzeyini yansıtmaktadır. Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları değişmemektedir. Serumdaki diğer bağlayıcı proteinlerden olan kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) ile cinsiyet hormonu bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri yükselerek dolaşımdaki kortikosteroid ve cinsiyet hormonu seviyelerinin artmasına neden olabilmektedir. Serbest ve biyolojik açıdan aktif olan hormon konsantrasyonları değişmemektedir. Diğer plazma proteinleri (anjiyotensin/renin substratı, alfa I antitripsin, seruloplazmin) artabilmektedir. HRT kullanımı kognitif fonksiyonda iyileşme sağlamaz. Kombine veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanımına 65 yaşından sonra başlayan kadınlarda olası demans riskinin artmasıyla ilgili birtakım kanıtlar bulunmaktadır.

ANGELIQ'deki progestin bileşeni zayıf potasyum tutma özelliği gösteren bir aldosteron antagonistidir. Vakaların birçoğunda, serum potasyum düzeyinde artış beklenmemektedir. Bununla birlikte, klinik bir çalışmada yer alan, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği ile eşzamanlı potasyum tutucu tıbbi ürün (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya NSAİİ'ler gibi) kullanımı bulunan bazı hastalarda serum potasyum düzeyi hafif oranda artmış; ancak, drospirenon alımı sırasında anlamlı artış olmamıştır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan ve tedavi öncesi serum potasyum düzeylerinin üst referans aralığında olduğu saptanan hastalarda tedavinin ilk ayında, özellikle eşzamanlı potasyum tutucu tıbbi ürün kullanımı sırasında serum potasyum düzeyinin kontrol edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kan basıncının yükselmiş olduğu kadınlarda ANGELIQ tedavisi sırasında kan basıncında drospirenonun aldosteron antagonisti aktivitesi nedeniyle azalma olabilir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

ANGELIQ, hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır. Hipertansiyon bulunan kadınlar hipertansiyon kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

Zaman zaman, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda, kloazma ortaya çıkabilmektedir. Kloazma yatkınlığı olan kadınlar HRT kullanırken güneş veya ultraviyole radyasyon maruziyetinden kaçınmalıdır.

Bu tıbbi ürün tablet başına 46 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olup laktozsuz diyet uygulanan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı kullanılan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin ANGELIQ üzerine etkileri:

Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla etkileşim meydana gelebilir. Bunlar seks hormonlarının kleresinde artışa, rahim kanama profilinde değişikliğe ve/veya terapötik etkinin azalmasına neden olabilir. Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klerensini artıran maddeler (enzim indüksiyonu ile seks hormonlarının etkililiğinde azalma), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin ve “St. John’s wort (Sarı Kantaron otu)” içeren ürünler.

Seks hormonlarının klerensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn.:

Seks hormonları ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron veya her ikisinin konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Seks hormonlarının klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Azol antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteron veya her ikisinin de plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Drospirenon (3 mg/day) / estradiol (1,5 mg/gün) kombinasyonu ile gerçekleştirilen bir çoklu doz çalışmasında, güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazolün 10 gün boyunca eş zamanlı olarak uygulanması drospirenonun EAA (0-24 saat) seviyesini 2,30 kat artırmıştır (%90CI: 2,08; 2,54). Estradiol ile herhangi bir değişiklik görülmezken, daha az potent metaboliti estron ile EAA(0-24 saat) seviyesi 1,39 kat artmıştır.

Alkolle etkileşim

HRT kullanımı sırasında akut alkol tüketimi dolaşımdaki estradiol düzeylerinde artışlara neden olabilir.

Drospirenon, *in vitro* olarak, P450 sitokrom enzimleri CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü zayıf ila orta düzeyde inhibe edebilir.

ANGELIQ'in diğer tıbbi ürünlerle etkileşmesi:

Omeprazol, simvastatin ya da midazolam kullanan gönüllü kadınlarda yürütölen *in vivo* etkileşim çalışmaları esas alındığında, drospirenonun 3 mg'lık dozlarda diğer ilaçların sitokrom P450 enzim aracılı metabolizmalarıyla klinik açıdan anlamlı bir etkileşim sergileme olasılığı bulunmamaktadır.

Antihipertansif ilaçlarla ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) potansiyel etkileşim:

ANGELIQ ve antihipertansif ilaçlarla (ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve hidroklorotiazid) tedavi edilen hipertansif kadınlar kan basıncında ilave bir düşüş yaşayabilirler.

ANGELIQ ve NSAİİ'ların ya da antihipertansif ilaçların kombine kullanımının serum potasyumunu artırma olasılığı bulunmamaktadır. Bu üç tip ilacın eşzamanlı kullanımı serum potasyum düzeyinde hafif bir artışa yol açabilir, bu durum diyabetik kadınlarda daha belirgindir.

Diğer etkileşim şekilleri

Laboratuvar testleri:

Seks steroidlerinin kullanımı karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyon biyokimyasal parametreleri, protein plazma düzeyleri (taşıyıcı proteinler, ör, seks hormonu bağlayan globülin ve lipit/lipoprotein fraksiyonları), koagölasyon ve fibrinolizis parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir. Değişiklikler genellikle referans sınırları içinde kalmaktadır. ANGELIQ kullanımı glukoz toleransını olumsuz etkilemez.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popölasyon: Pediyatrik popölasyonda kullanımı yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

ANGELIQ çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda endike değildir.

Gebelik dönemi:

Gebelik ve laktasyon durumunda kullanılmamalıdır (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar). ANGELIQ tedavisi sırasında gebelik meydana gelirse, tedavi derhal durdurulmalıdır. ANGELIQ için gebelikte maruz kalmaya ilişkin hiçbir klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, gebelik ve emzirme (bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri) sırasında advers etkileri göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bugüne kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, gebe kadınların kazayla östrojen / progesteron kombinasyonlarına maruz kalması durumunda teratojenik etkisi olduğunu göstermemiştir.

Laktasyon dönemi:

Laktasyon durumunda kullanılmamalıdır. Düşük miktarda drospirenon anne sütünde itrah edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

Hayvan çalışmaları estradiol ve drospirenonun beklenen östrojenik ve gestajenik etkileri olduğunu göstermiştir. KÜB'ün diğer bölümlerinde yer alanlara ilave olarak herhangi bir prelinik veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıflarına (MedDRA SOCs) göre gösterilmektedir. Sıklıklar klinik çalışma verilerine dayanmaktadır. Bu advers reaksiyonlar 7 adet Faz III klinik çalışmada (n=2424 kadın) kaydedilmiş olup, ANGELIQ (estradiol 1 mg / drospirenon dozları 0.5, 1, 2 veya 3 mg) ile en azından olası nedensellik ilişkisinin olduğu kabul edilen reaksiyonlardır.

Çok yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar meme ağrısı (>%10) ve tedavinin ilk birkaç ayında kanama ve lekelenme (>%10) olmuştur. Kanama düzensizlikleri genellikle tedavinin sürdürülmesiyle ortadan kalkmaktadır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kanama sıklığı tedavi süresiyle azalmaktadır.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre, azalan ciddiyet sıralamasına göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vücut ağırlığında artış veya azalma, anoreksi, iştah artışı, hiperlipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, duygusal labilite, gerginlik

Yaygın olmayan: Uyuma bozukluğu, anksiyete, libido azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, baş dönmesi

Seyrek: Vertigo

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz bozukluğu, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması (tinnitus)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Embolizm, venöz tromboz, hipertansiyon, migren, tromboflebit, varikoz venler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, bulantı, abdomende genişleme

Yaygın olmayan: Gastrointestinal bozukluk, diyare, kabızlık, kusma, ağız kuruluğu, şişkinlik, tat alma bozukluğu

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Seyrek: Kolelityazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri bozukluğu, akne, alopesi, kaşıntı, döküntü, hirsutizm, saçla ilgili bozukluklar

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, artralji, kas krampları

Seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar yolu bozuklukları, idrar yolu enfeksiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Benign meme neoplazmi, memelerde büyüme, uterin fibroidlerde büyüme, serviks ve uterusta benign neoplazma, menstrüel bozukluk, vajinal akıntı

Yaygın olmayan: Meme karsinomu, endometrial hiperplazi, benign uterus neoplazmi, fibrokistik meme, uterus bozukluğu, serviks bozukluğu, vulvovajinal bozukluk, vajinal kandidiyaz, vajinit, vajinal kuruluk, yumurtalıklar ile ilgili bozukluklar ve pelvik ağrı

Seyrek: Salpenjit, galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, lokalize ödem

Yaygın olmayan: Jeneralize ödem, göğüs ağrısı, halsizlik, terlemede artış

Seyrek: Ürperme

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler araştırmacı tarafından ANGELIQ ile en azından olası ilişkisi olduğu yönünde değerlendirme yapılmış olan ve hipertansif kadınlarda yapılan 2 klinik çalışmada kaydedilen etkilerdir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Hiperkalemi

Kardiyak hastalıkları

Kardiyak yetmezlik, atriyal çarpıntı, QT interval uzaması, kardiomegali

Araştırmalar

Kan aldosteron düzeyinde artış.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler HRT ürünleriyle ilişkili olarak bildirilmiştir: Eritema nodosum, eritema multiforme, kloazma ve hemorajik dermatit

Meme kanseri riski

5 yıldan uzun süreyle kombine östrojen-progesteron tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri tanısı bakımından 2 kata kadar risk artışı bildirilmiştir. Yalnızca östrojen içeren tedavi uygulanan kadınlardaki risk artışı östrojen-progesteron kombinasyonu kullanan kadınlara kıyasla önemli oranda düşüktür. Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). En büyük randomize plasebo kontrollü çalışma (WHI çalışması) ile en büyük epidemiyolojik çalışmanın (MWS) sonuçları sunulmaktadır.

Milyon Kadın Çalışması – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yıllık sürede hiç HRT kullanmayanlar her 1000 kadındaki ek vakalar ^a	Risk oranı ^b	5 yıllık sürede HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar (%95 güven aralığı(GA))
		Yalnızca östrojen içeren HRT	
50 -65	9 -12	1.2	1 - 2 (0 - 3)
		Kombine östrojen-progesteron	
50 -65	9 -12	1.7	6 (5 - 7)

^a Gelişmiş ülkelerdeki başlangıç insidanslarından alınmıştır.^b Genel risk oranı. Risk oranı sabit olmayıp kullanım süresinin artmasıyla yükselmektedir.

Not: Meme kanseriyle ilgili genel insidans AB ülkeleri arasında değişkenlik gösterdiğinden, meme kanseri bulunan ek vakaların sayısı da AB ülkeleri arasında değişkenlik göstermekte, ayrıca meme kanseri bulunan ek vakaların sayısı da orantılı olarak değişmektedir.

ABD WHI çalışması – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından ek risk			
Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Risk oranı ve %95 GA	5 yıllık sürede HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar (%95 GA)
		Konjuge equine östrojen (CEE) yalnızca östrojen	
50 -79	21	0.8 (0.7 -1.0)	-4 (-6 - 0) ^a
		CEE + medroksi-progesteronasetat (MPA) östrojen ve progesteron ^b	
50 -79	17	1.2 (1.0 -1.5)	+4 (0 - 9)

^a Uterus bulunmayan kadınlarda yapılan ve meme kanseri riskinde artış gösterilmeyen WHI çalışması.

^b Analiz çalışma öncesinde HRT kullanmamış olan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılında risk artışı gözlenmemiştir: 5 yıl sonrasında risk, kullanmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Endometriyal kanser riski

Uterus bulunan postmenopozal kadınlar

Uterusu bulunan ve HRT kullanmayan kadınlarda endometriyal kanser riski her 1000 kadında 5 şeklindedir. Uterus bulunan kadınlarda endometriyal kanser riskini arttırması nedeniyle yalnızca östrojen içeren HRT kullanımı önerilmez (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).Yalnızca östrojen içeren tedavinin dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak, endometriyal kanser riskindeki artış epidemiyolojik çalışmalarda 50-65 yaş grubundaki her 1000 kadında tanı alan 5 ila 55 ilave vaka şeklindedir.

Yalnızca östrojen içeren tedaviye döngü başına en az 12 gün süreyle bir progesteron eklenmesi bu risk artışını engelleyebilir. Milyon Kadın Çalışması'nda beş yıl süreyle (ardışık veya sürekli olarak) kombine HRT kullanımı endometriyal kanser riskini arttırmamıştır (RR: 1.0 [0.8 -1.2]).

Over kanseri

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-progesteron içeren HRT kullanımı over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski

HRT venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişmesi bakımından 1.3 ila 3 kat fazla rölatif riskle (RR) ilişkilendirilmektedir. Bu tip bir olayın HRT kullanımının ilk yılı içinde ortaya çıkması daha olasıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).WHI çalışmasının sonuçları sunulmaktadır:

WHI Çalışmaları – 5 yıllık kullanımda VTE bakımından ek risk			
Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Risk oranı ve %95 GA	HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar
		Oral olarak yalnızca östrojen ^a	
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 – 10)
		Oral olarak kombine östrojen-progesteron	
50-59	4	2.3 (1.2 -4.3)	5(1-13)

^aUterusu bulunmayan kadınlarda yapılan çalışma

Koroner arter hastalığı riski

Koroner arter hastalığı riski 60 yaş üzerinde olup kombine östrojen-progesteron kullananlarda hafif oranda artmaktadır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İskemik inme riski

Tek başına östrojen ve kombine östrojen-progesteron kullanımı iskemik inme rölatif riskinde 1.5 kata kadar olan artışla ilişkilendirilmektedir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmamaktadır.

Bu rölatif risk yaş veya kullanım süresine bağlı olmayıp, başlangıçtaki risk büyük oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlardaki genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

WHI çalışmalarının birleşimi – 5 yıllık kullanımda iskemik inme bakımından ek risk			
Yaş aralığı (yıl olarak)	5 yılda plasebo kolundaki her 1000 kadındaki insidans	Risk oranı ve %95 GA	5 yıllık sürede HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3(1-5)

^a İskemik inme veya hemorajik inme arasında ayırım yapılmamıştır.

Östrojen/progesteron tedavisiyle ilişkili olarak diğer advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- 65 yaş üzerinde olası demans (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda erkek gönüllüler 100 mg'a varan dozlarda drospirenonu iyi tolere etmiştir. Kombine oral kontraseptiflerle ilgili genel deneyim temelinde, ortaya çıkabilecek olan olası semptomlar bulantı ve kusma ile genç kızlarla bazı kadınlarda vajinal kanama şeklindedir. Spesifik bir antidotu bulunmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progesteron ve östrojen kombinasyonları

ATC kodu: G03FA17

Estradiol

ANGELIQ, kimyasal ve biyolojik açıdan endojen insan östradiolü ile özdeş olan sentetik 17 β -estradiol içermektedir. Menopozal kadınlarda östrojen üretimindeki kaybı yerine koymakta ve menopoz semptomlarını hafifletmektedir. Östrojenler menopoz veya overektomi sonrasında kemik kaybını önlemektedir.

Drospirenon

Drospirenon sentetik bir progesterondur.

Östrojenler endometrium gelişimini uyardığından, etkisi engellenmeyen östrojenler endometriyal hiperplazi ve kanser riskini arttırmaktadır. Progesteron eklenmesi histerektomi uygulanmamış olan kadınlarda östrojene bağlı endometriyal hiperplazi riskini azaltmakta ancak ortadan kaldırmamaktadır. Drospirenon aldosteron antagonist aktivitesi göstermektedir. Bu nedenle sodyum ve su atılımında artış, potasyum atılımında ise azalma gözlenebilir.

Hayvan çalışmalarında, drospirenon östrojenik, glukokortikoid veya anti-glukokortikoid aktivite göstermemiştir.

Klinik çalışmalarla ilgili bilgi

Östrojen eksikliği semptomlarında ve kanama döngülerinde hafifleme

Menopoz semptomlarında hafiflemeye tedavinin ilk birkaç haftası içinde ulaşılmaktadır. Tedavinin 10-12. aylarında kadınların %73'ünde amenore görülmüştür. Beklenmeyen kanama ve/ veya lekelenme kadınların %59'unda tedavinin ilk üç ayı içinde, %27'sinde ise tedavinin 10-12. aylarında ortaya çıkmıştır.

Osteoporozun önlenmesi

Menopozdaki östrojen eksikliği kemik döngüsünde artış, kemik kütlelerinde ise azalma ile ilişkilendirilmektedir. Östrojenin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi doza bağlıdır. Korumanın tedaviye devam edildiği sürece etkili olduğu görülmektedir. HRT'nin

kesilmesinden sonra kemik kütlesi tedavi almayan kadınlarda olana benzer bir hızda azalmaktadır.

WHI çalışmasından ve meta-analizi yapılmış çalışmalardan elde edilen kanıtlar HRT'nin tek başına veya ağırlıklı olarak sağlıklı kadınlara verilen bir progesteronla kombinasyon halinde kullanılmasının kalça, omurga ve diğer osteoporotik kırıklarla ilgili riski azalttığını göstermektedir. HRT kemik yoğunluğu düşük olan ve/veya osteoporoz tanısı konulmuş olan kadınlardaki kırıkları da önleyebilmekle birlikte, bu konudaki kanıtlar sınırlıdır. ANGELIQ ile 2 yıllık tedaviden sonra, kalça kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) artış osteopenik hastalarda %3.96 +/- 3.15 (ortalama +/- standart sapma (SS)), osteopenik olmayan hastalarda ise %2.78 +/- 1.89 (ortalama +/- SS) olmaktadır. Tedavi sırasında kalça bölgesinde KMY'nin korunmuş veya artmış olduğu kadınların oranı osteopenik hastalarda % 94.4, osteopenik olmayan hastalarda ise % 96.4'dür.

ANGELIQ, bel omurgası KMY değerini de etkilemektedir. 2 yıl sonundaki artış osteopenik hastalarda %5.61 +/- 3.34 (ortalama +/- SS), osteopenik olmayan hastalarda ise %4.92 +/- 3.02 (ortalama +/- SS) olmaktadır.

Tedavi sırasında kalça bölgesinde KMY'nin korunmuş veya artmış olduğu osteopenik kadınların oranı %100 olurken, bu oran osteopenik olmayan hastalarda % 96.4'dür.

Antimineralokortikoid aktivite

Drospirenon hipertansif kadınlarda kan basıncının azalmasına yol açabilen aldosteron antagonisti özelliklerine sahiptir. Çift kör bir plasebo kontrollü çalışmada 8 hafta süreyle ANGELIQ tedavisi alan hipertansif postmenopozal kadınlarda (n=123) sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (muayenehane ölçümüne kıyasla başlangıç 12/-9 mm Hg, plasebo etkisi için düzeltme -3/-4 mm Hg; 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümüne kıyasla - 5/~3 mm Hg, plasebo etkisi için düzeltme -3/-2 mm Hg).

ANGELIQ hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır. Hipertansiyon bulunan kadınlar hipertansiyon kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Drospirenon

Emilim:

Drospirenon, oral yolla uygulandıktan sonra hızla ve tamamen emilime uğramaktadır. Tek uygulama ile yaklaşık 21,9 ng/ml olan pik serum düzeylerine alımdan 1 saat kadar sonra ulaşılmaktadır. Uygulamanın tekrarlanmasından sonra, 35,9 ng/ml olan maksimum kararlı durum konsantrasyonu yaklaşık 10 gün sonunda elde edilmektedir. Mutlak biyoyararlanım %76 ile %85 arasındadır. Yiyeceklerin eşzamanlı olarak alınması biyoyararlanımı etkilememektedir.

Dağılım:

Oral uygulama sonrasında serum drospirenon düzeyleri yaklaşık 35-39 saatlik ortalama terminal yarılanma-ömrü ile karakterize iki faz halinde azalır. Drospirenon serum albuminine bağlanır. SHBG'e (seks hormonu bağlayıcı globulin) ya da CBG'e (kortikoid bağlayıcı

globulin) bağlanmaz. Toplam serum ilaç konsantrasyonlarının sadece % 3-5'i serbest steroid halinde bulunur. Drospirenonun dağılım hacmi yaklaşık 3.7-4.2 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Drospirenon oral uygulama sonrasında büyük oranda metabolize olur. Plazmadaki ana metabolitler, lakton halkasının açılmasıyla ortaya çıkan DRSP'nin asit formu ve indirgeme ve takiben sülfatasyon ile oluşan 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfat'tır. Drospirenon aynı zamanda CYP3A4 tarafından katalize edilen oksidatif metabolizmaya tabidir.

Eliminasyon:

Drospirenonun serumdan total klerensi yaklaşık 1.2-1.5 ml/dak./kg'dır (bireysel olarak % 25 sapma gösterebilir). Drospirenon değişmeden ancak eser miktarda itrah edilir. Drospirenonun metabolitleri feçes ile ve idrarla yaklaşık 1.2 – 1.4 oranında itrah edilir. İdrar ve feçes ile metabolit itrahının yarılanma-ömrü yaklaşık 40 saattir.

Kararlı durum koşulları:

Tekrarlayan ANGELIQ uygulamasını takiben, drospirenon maksimum durağan durum konsantrasyonları yukarıdaki tabloda gösterildiği şekilde izlenir. Durağan durum konsantrasyonlarına 10 günlük ANGELIQ tedavisinden sonra ulaşılır. Serum drospirenon seviyeleri terminal yarı-ömür ve doz aralığı oranı sonucunda yaklaşık 2-3 kat birikir.

Estradiol

Emilim:

Ağızdan alınan estradiol hızla ve hemen hemen tamamıyla absorbe edilir. Absorpsiyon ve ilk karaciğer geçişi esnasında estradiol yoğun bir metabolizmaya uğrar, böylece östrojenin mutlak biyoyararlanımı oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık % 5'ine kadar düşer. Yaklaşık 16 ya da 22 pg/ml maksimum konsantrasyonlara ANGELIQ'in sırasıyla 0.5 mg ya da 1 mg estradiol içeren tek doz oral uygulamasından 6-8 saat sonrasında genellikle ulaşılır. Aç ya da tok karnına alınımı estradiolün biyoyararlanımını etkilememektedir.

Dağılım:

ANGELIQ'in oral uygulanması sonrasında, estradiol serum düzeyleri 24 saatlik bir uygulama intervali içerisinde kademe kademe değiştiği gözlenmiştir. Bir taraftan östrojen sülfatların ve glukuronadların yoğun sirkülasyonu diğer taraftan hepatik resirkülasyondan dolayı estradiolün terminal yarılanma-ömrü bütün bu süreçlere bağlı olarak karmaşık bir parametre gösterir ve oral uygulama sonrasında yaklaşık 13-20 saat arasındadır.

Estradiol serum albuminine non-spesifik ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) ise spesifik olarak bağlanır. Sirküle eden estradiolün sadece yaklaşık % 1-2'si serbest steroid olarak bulunur, % 40-45'i ise SHBG'ne bağlanır. Ağızdan uygulanan estradiol serum proteinleri ile ilişkili olarak dağılımı etkileyen SHBG oluşumunu indükler, SHBG bağlı fraksiyonda bir artışa, albümin bağlı ve bağlı olmayan fraksiyonda bir düşüşe neden olur; bu durum ANGELIQ'in ağızdan alımından sonra estradiol farmakokinetiklerinin doğrusal olmadığını göstermektedir. İntravenöz yolla yapılan tek uygulama sonrası estradiol dağılımının belirlenen hacmi yaklaşık 1 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Estradiol hızla metabolize olur; estron ve estron sülfattan başka çok sayıda diğer metabolitler ve konjüгатlar oluşur. Estron ve estriol, estradiolün farmakolojik olarak aktif metabolitleridir; plazmada sadece estron kayda değer konsantrasyonlarda bulunur. Estron estradiolden 6 kat daha yüksek serum düzeylerine erişir. Estron konjüгатlarının serum düzeyleri, serbest estron konsantrasyonlarına göre 26 kez daha fazladır.

Eliminasyon:

Metabolik klerens yaklaşık 30 ml/dak./kg olarak bulunmuştur. estradiol metabolitleri idrar ve safra yoluyla ile yaklaşık 1 günlük yarılanma-ömrü ile itrah edilir.

Kararlı durum koşulları:

ANGELIQ'in günlük oral uygulanması sonrasında, durağan durum estradiol konsantrasyonlarına yaklaşık 5 gün içerisinde ulaşılır. Serum estradiol seviyeleri yaklaşık 2 kat fazla birikir. 24 saat doz aralığı ile 0.5 mg ya da 1 mg estradiol içeren ANGELIQ uygulamasını takiben estradiolün ortalama durağan durum konsantrasyonları sırasıyla 12-29 ya da 20 – 43 pg/ml aralığında değişir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği: 3 mg drospirenonun 1 mg estradiol ile kombinasyonunun farmakokinetiği yaş, ağırlık ve sigara içme hikâyeleri eşleştirilmiş olan orta derecede karaciğer bozukluğu (Child Pugh B) olan 10 kadın hastada ve 10 sağlıklı kadında incelenmiştir. Emilim ve dağılım fazlarında ortalama serum drospirenon konsantrasyon zaman profilleri benzer Cmax ve t max değerleri ile her iki kadın grubunda da karşılaştırılabilirdi, bu durum karaciğer bozukluğunun emilim hızını etkilemediğini göstermektedir. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde karaciğer fonksiyonu normal olanlara göre ortalama yarılanma ömrü 1.8 kat uzamıştır ve oral klerens %50 kadar azalmasına denk gelecek şekilde sistemik maruziyet yaklaşık 2 kat artmıştır. Orta derece karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde normal gönüllülerle kıyaslandığında drospirenon klerensinde gözlenen azalma her iki grup gönüllü arasında serum potasyum konsantrasyonları açısından belirgin bir farka neden olmamıştır. Diyabet varlığı ya da spironolakton ile eş zamanlı tedavi durumunda bile (bir hastada hiperkalemiyi tetikleyebilen iki faktör) serum potasyum konsantrasyonlarında üst limitin üzerinde artış gözlenmedi. Drospirenonun hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalarda iyi tolere edildiği söylenebilir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin drospirenonun (14 gün boyunca günde 3 mg) farmakokinetiğine etkisi hafif ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve böbrek fonksiyonları normal olan kadınlarda incelendi. Drospirenon tedavisinin sabit düzeye ulaştığı dönemde hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) grubun serum drospirenon düzeyleri böbrek fonksiyonları normal olan (kreatinin klerensi 80 ml/dak'dan daha yüksek) grupla karşılaştırılabilirdi. Orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak) serum drospirenon düzeyleri böbrek fonksiyonu normal olanlara göre %37 daha yüksekti. Drospirenonun EAA(Eğri altında

kalan Alan)'sı (0-24 saat) lineer regresyon analizinin kreatinin klerensi ile ilişkisi %3.5'luk bir artış ile kreatinin klerensinde 10 ml/dak'lık bir azalma göstermiştir. Bu hafif yükselişin klinik önemi olmadığı düşünülmektedir.

Etnik gruplar:

Etnik faktörlerin drospirenon (1-6 mg) ve etinilestradiol (0.02 mg) farmakokinetikleri üzerindeki etkisi genç, sağlıklı beyaz ve Japon kadınlarda tek ve tekrarlayan oral uygulamalardan sonra incelenmiştir. Sonuçlar, Japon ve beyaz ırka mensup kadınlar arasındaki etnik farklılıkların drospirenon ve etinilestradiol farmakokinetikleri üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki oluşturmadığını ortaya koymuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Estradiol ve drospirenon ile yapılan hayvan çalışmalarında beklenen östrojenik ve gestajenik etkiler gözlenmiştir. Diğer bölümlere dahil edilmiş olan bilgilere ek olarak, hekimler açısından önemli herhangi bir klinik öncesi veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır)

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Polividon 25000

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Makrogol 6000

Talk

Titanyum dioksit, E171

Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 adet film kaplı tablet içeren takvimli PVC / Alüminyum folyo blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.
No:53 34770 Ümraniye/İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

115/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.03.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-