Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/25/angeliq-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/G03AA12

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 kaynaklı) ……..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),
Osteoporoza yönelik ilaçları tolere edemeyen ya da bunların kontrendike olduğu ve kırık açısından yüksek risk taşıyan menopoz sonrası kadınlarda kırıkların önlenmesinde kullanılır. (Bkz. Bölüm 4.4)
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. Bölüm 4.4)

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. Bölüm 5.2). ANGELIQ, ciddi böbrek hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).
Karaciğer yetmezliği: Hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği olan kadınlarda drospirenon iyi tolere edilir (Bkz. Bölüm 5.2). ANGELIQ karaciğer tümörü varlığı veya öyküsü olan ve ciddi karaciğer hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kadınlar için yakın gözetim gereklidir ve karaciğer fonksiyon belirtilerinde bir bozulma olması durumunda HRT durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
Pediyatrik popülasyon: Çocukların ve adolesanların kullanımında endike değildir.
Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması ihtiyacını gösteren herhangi bir veri yoktur.

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)
- 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:

- Leyomiyom (uterin fibroidler) veya endometriyoz,
- 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
- Kolelityaz
- 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). 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 veya yalnızca östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT kullanma süresine bağlı olmak üzere meme kanseri riskinde artış olduğunu göstermektedir. HRT'yi bıraktıktan sonraki birkaç yıl içinde artmış risk azalır.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi
Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı İnisiyatifi (WHI) çalışması ve ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların meta analizi kombine östrojen-progesteron içeren HRT kullanan kadınlarda meme kanseri bakımından yaklaşık 3 (1-4) yıl sonrasında belirgin hale gelen bir risk artışı bulunduğu konusunda tutarlılık sergilemektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sadece östrojen tedavisi
WHI çalışması, sadece östrojen içeren HRT kullanan histerektomili kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış bulamadı. Gözlemsel çalışmalar, çoğunlukla östrojen-progestojen kombinasyonları kullananlara nazaran daha düşük meme kanseri teşhisi riskinde küçük bir artış bildirmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Büyük bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi bıraktıktan sonra aşırı riskin zamanla azalacağını ve başlangıca dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanımının süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT 5 yıldan fazla kullanıldığında, risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

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

Venöz tromboembolizm
Dolaşım bozuklıkları 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).

Genel kabul gören VTE risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, ileri yaş, majör ameliyat, obeziteyle (VKİ >30 kg/m^2) 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).

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).

Over kanseri
Over kanseri, meme kanserinden çok daha nadir görülür. Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen- projestojen 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).

Hepatit C
Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Ek olarak, glekaprevir / pibrentasvir ile tedavi sırasında etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT artışı gözlenmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojen içeren ilaçları kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen kullanmayanlarınki ile benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon tedavisi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir tedavisi ile eşzamanlı uygulama ile dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

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.

Kalıtsal anjiyoödemi olan kadınlarda, eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını tetikleyebilir ya da şiddetlendirebilir.

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).

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

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 kalıtımsal galaktoz intoleransı, Toplam 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.: Östrojen ve progesteron metabolizması, ilaçları metabolize eden enzimleri, özellikle sitokrom P450 enzimlerini, indüklediği bilinen maddelerle eş zamanlı kullanım ile artabilir. Bu durum sitokrom P450 enzimlerini indükleyen antikonvülsanlar (örn. barbitüratlar, fenitoin, primidon, karbamezapin) ve antiinfektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) ve ayrıca muhtemel olarak felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat ve St. John's wort (Sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler gibi maddeler için geçerlidir.

Klinik olarak, artmış östrojen ve progestojen metabolizması etkililiğin azalmasına ve uterus kanama profilinde değişikliklere yol açabilir.

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. En yüksek enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klerensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn.:
Birçok HIV proteaz inhibitörü ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü kombinasyonları, HCV proteaz inhibitörü kombinasyonları dahil, cinsiyet hormonlarıyla birlikte uygulandığında, östrojen ve progestinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.
Bu nedenle, olası etkileşimleri ve ilgili önerileri belirlemek için birlikte uygulanan HIV/HCV ilaçlarının ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

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.
ANGELIQ'in diğer tıbbi ürünlerle etkileşmesi:
Drospirenon, *in vitro* olarak, P450 sitokrom enzimleri CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü zayıf ila orta düzeyde inhibe edebilir.

Omeprazol, simvastatin ya da midazolam kullanan gönüllü kadınlarda yürütülen *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
Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojenli ilaçlar kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen kullanmayanlarınki ile benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon tedavisi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir'in ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir tedavisi ile eşzamanlı uygulama ile dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuar 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), koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri gibi bazı laboratuar testlerini etkileyebilir. Değişiklikler genellikle referans sınırları içinde kalmaktadır. Drospirenon, hafif antimineralokortikoid aktivitesinin bir sonucu olarak plazma renin ve plazma aldosteron aktivitesinin artmasına neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
ANGELIQ çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontraendikedir.

Gebelik dönemi:
Gebelik ve laktasyon durumunda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). 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 (Bkz. Bölüm 5.3) sırasında advers etkileri göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Fetüsün yanlışlıkla östrojen ve progestojen kombinasyonlarına maruz kalmasıyla ilgili bugüne kadar yapılmış çoğu epidemiyolojik çalışmanın sonuçları teratojenik veya fötotoksik bir etki göstermemiştir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite:
Hayvan çalışmaları estradiol ve drospirenonun beklenen östrojenik ve gestajenik etkileri olduğunu göstermiştir. KÜB'ün diğer bölümlerinde yer alanlara ilave olarak herhangi bir preklinik veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.
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). 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥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: Kolelityaz

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: Ekstremite 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 neoplazmı, memelerde büyüme, uterin fibroidlerde büyüme, serviks ve uterusta benign neoplazma, menstrüel bozukluk, vajinal akıntı

Yaygın olmayan: Meme karsinomu, endometryial hiperplazi, benign uterus neoplazmı, 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, kardiyomegali

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 daha düşüktür.
- Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4). En büyük randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI çalışması) sonuçları ile ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların en kapsamlı meta-analizine dayanan mutlak risk tahminleri sunulmaktadır.

İleriye dönük epidemiyolojik çalışmaların en büyük meta-analizi

BMI 27 (kg/m^2) olan kadınlarda 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından öngörülen ek risk

HRT'ye başlama yaşı (yıl olarak)	5 yıllık sürede (50-54 yaş grubu) hiç HRT kullanmayan her 1000 kadındaki insidans[a]	Risk oranı	5 yıl sonunda HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar
		Yalnızca östrojen içeren HRT	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombine östrojen-progesteron	
50	13,3	1,6	8,0

[a] 2015 yılında İngiltere'deki BMI 27 (kg/m^2) olan kadınlarda başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

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

BMI 27 (kg/m^2) olan kadınlarda 10 yıllık kullanımdan sonra tahmini ek meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl olarak)	10 yıllık bir süre boyunca HRT kullanmayan 1000 kişi başına insidans (50-59 yaş grubu) *	Risk oranı	10 yıl sonunda HRT kullanan her 1000 kadındaki ek vakalar
Yalnızca östrojen içeren HRT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombine östrojen-progesteron			
50	26,6	1,8	20,8

*2015 yılında İngiltere'deki BMI 27 (kg/m^2) olan kadınlarda başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

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

ABD WHI çalışması – 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri bakımından ek risk			
Yaş araşlığı (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. Bölüm 4.4).Yalnızca östrojen içeren tedavinin dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak, endometriyal kanser riskindeki artış epidemiyolojik çalışmalarda 50-65 yaş gubundaki 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. Bölüm 4.4).WHI çalışmasının sonuçları sunulmaktadır:

WHI Çalışmaları – 5 yıllık kullanımda VTE bakımından ek risk			
Yaş araşlığı (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)

[a]Uterusu bulunmayan kadınlarda yapılan çalışma

Koroner arter hastalığı riski
60 yaş üzerinde olup kombine östrojen-progestojen HRT kullananlarda koroner arter hastalığı riski az oranda artmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4).

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. Bölüm 4.4).

WHI çalışmalarının birleşimi – 5 yıllık kullanımda iskemik inme bakımından ek risk			
Yaş araşlığı (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 ayrım 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. Bölüm 4.4)

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
Akut toksisite çalışmalarında, yanlışlıkla günlük dozun birkaç katının alındığı durumlarda bir akut yan etki riski görülmemiştir. Klinik çalışmalarda erkek gönüllüler 100 mg'a varan dozlarda drospirenonu iyi tolere etmiştir. Doz aşımı bulantı ve kusmaya neden olabilir ve bazı kadınlarda çekilme kanaması görülebilir. 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 ß - 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 endometryial 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 antiglukokortikoid 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 kütlesinde 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:

ANGELIQ'in günlük oral uygulamasını takiben, drospirenon seviyeleri yaklaşık 10 gün sonra kararlı duruma ulaşır. Serum drospirenon seviyeleri eliminasyon yarı-ömrü ve doz aralığı oranı arasındaki ilişkinin sonucunda yaklaşık 2-3 kat birikir. Kararlı durumda, ANGELIQ uygulamasından sonra ortalama serum drospirenon seviyeleri 14 ila 36 ng/mL arasında dalgalanır. Drospirenonun farmakokinetiği, 1 ila 4 mg doz aralığında dozla orantılıdır.

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 22 pg/ml maksimum konsantrasyonlara ANGELIQ'in tek doz oral uygulamasından genellikle 6-8 saat sonrasında 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 geniş sirkülasyon havuzu 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. 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 konjügatlar 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 konjügatlarının 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, estradiol konsantrasyonu kararlı durum düzeyine yaklaşık 5 gün içerisinde ulaşılır. Serum estradiol seviyeleri yaklaşık 2 kat fazla birikir. Oral olarak verilen estradiol, serum proteinlerine bağlı olarak dağılımı etkileyen SHBG oluşumunu arttırır. Bu, ANGELIQ'in alınmasından sonra estradiolün farmakokinetiğinin doğrusal olmadığını gösteren SHBG'ye bağlı fraksiyonda bir artışa ve albümine bağlı ve bağlı olmayan fraksiyonda bir azalmaya neden olur. 24 saat doz aralığı ile ANGELIQ uygulamasını takiben estradiolün ortalama kararlı durum konsantrasyonları 20 – 43 pg/ml aralığında değişir. Estradiolün farmakokinetiği 1 ve 2 mg dozlarda dozla orantılıdır.

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 her iki kadın grubunda da benzer olup emilim/ dağılım sırasındaki benzer Cmax ve tmax değerleri karaciğer bozukluğunun emilim hızını etkilemediğini göstermiştir. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde karaciğer fonksiyonu normal olanlara göre ortalama yarılanma ömrü 1.8 kat uzamıştır ve oral klirens %50 azalmıştır.

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 etinilöstradiol (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 kaynaklı)
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Povidon
Magnezyum stearat
Hipromelloz 5 cP
Makrogol 6000
Talk
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler
Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü
60 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 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
...../...../.....