

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ангелик 1 mg/2 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 1 mg естрадиол (како естрадиол хемихидрат) и 2 mg дроспиренон.

Експципиент со познат ефект: 46 mg лактоза

За целосна листа на експципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Средно црвена, тркалезна таблета со конвексни површини, од една страна со врежани букви „DL“ во правилен шестоаголник.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Хормонска супституциона терапија за симптоми на естрогенски дефицит кај жени во постменопауза, со повеќе од 1 година од постменопаузата.

Превенција на остеопороза кај жени со постменопауза со висок ризик за идни фрактури, кои се интолерантни на, или контраиндицирани за други медицински производи одобрени за превенција на остеопороза.

(Види дел 4.4)

Искуството во третманот на жените постари од 65 години е ограничено.

4.2 Дозирање и начин на употреба

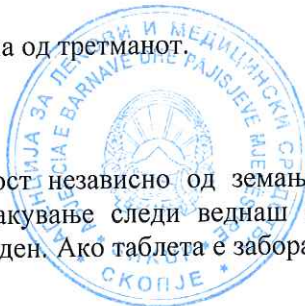
Жени кои не земаат хормонска супституциона терапија (ХСТ) или жени кои се префрлаат од друг континуиран комбиниран производ можат да започнат со лекувањето во секое време. Жени кои се префрлаат од циклична, секвенцијално комбинирана ХСТ терапија, со лекувањето треба да започнат следниот ден по завршувањето на претходната терапија.

Дозирање

Една таблета се зема секојдневно. Секој блистер е за 28 дена од третманот.

Начин на употреба

Таблетите треба да се проголтаат цели со малку течност независно од земањето на храна. Третманот е континуиран, што значи дека следното пакување следи веднаш без пауза. По можност, таблетите треба да се земаат во исто време секој ден. Ако таблета е заборавена, треба да



се земе што е можно поскоро. Ако поминале повеќе од 24 часа, не треба да се зема дополнителна таблета. Ако неколку таблети се заборавени, може да се случи вагинално крварење.

За лекување на симптомите на постменопаузата, треба да се користи најмалата ефективна доза. За започнување и продолжување на третманот на постменопаузалните симптоми се користи најниската ефективна доза која треба да се користи во најкраток временски период (види, исто така, дел 4.4).

Дополнителни информации за посебни популации

Педијатриска популација

Ангелик не е наменет за употреба кај деца и адолесценти.

Геријатриски пациенти

Не постојат податоци кои укажуваат на потреба за прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај жените со благо до умерено оштетување на црниот дроб, дроспиренон добро се поднесува (види дел 5.2.). Ангелик е контраиндициран кај жени со тешки хепатални заболувања (види дел 4.3). Потребно е внимателно следење кај жени со намалена функција на црниот дроб и ХСТ треба да се прекине во случај на влошување на маркерите на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.4).

Пациенти со ренално оштетување

Кај жени со блага или умерена бубрежна инсуфициенција, бил забележан благ пораст на изложеност на дроспиренон, но не се очекува да биде од клиничко значење (види дел 5.2). Ангелик е контраиндициран кај жени со тешка бубрежна болест (види дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

- Недијагностицирано генитално крварење
- Познат, минат или сомневање за карцином на дојка
- Познати или суспектни естроген-зависни тумори (на пример, ендометријален карцином)
- Ендометријална хиперплазија која не е лекувана
- Претходна или сегашна венска тромбоемболија (длабока венска тромбоза, белодробна емболија)
- Активна или неодамнешна артериско тромбоемболиска болест (на пример, ангина, миокарден инфаркт)
- Акутна болест на црниот дроб, или историја на заболување на црниот дроб се додека хепаталните функционални тестови не успеат да се вратат во нормала
- Познати тромбофилични нарушувања (на пример, протеин Ц, протеин С, или дефицит на антифосфолипиди, види дел 4.4))
- Тешка ренална инсуфициенција или акутна ренална инсуфициенција
- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1
- Порфирија

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

За третман на постменопаузални симптоми, со ХСТ треба да се почне само кога симптомите имаат негативно влијание на квалитетот на животот. Во сите случаи, внимателна проценка на ризиците и придобивките треба да се преземат најмалку еднаш годишно и ХСТ треба да се продолжи се додека користа од лекот е поголема од самиот ризик.

Доказите за ризиците поврзани со ХСТ во третманот на предвремена менопауза се ограничени поради ниското ниво на апсолутен ризик кај помладите жени, но сепак, билансот на придобивките и ризиците за овие жените може да биде поповолен отколку кај постарите жени.

Медицински преглед/следење

Пред започнување или повторното воведување на ХСТ, треба да се земе целосна лична и семејна медицинска историја.

Физикалниот преглед (вклучувајќи ги карлицата и градите) треба да се води од анамнезата и контраиндикациите и предупредувањата за употреба. За време на третманот, се препорачуваат периодични прегледи со зачестеност и природно прилагодени индивидуално на секоја жена. Жените треба да бидат советувани какви промени на дојките треба да пријават кај нивниот лекар или медицинска сестра. Иследувања, вклучувајќи и соодветни радиолошки сликања, на пример, мамографијата, треба да се вршат во согласност со прифатената практика за скрининг, прилагодени на клиничките потреби на поедино лице.

Услови кои бараат надзор

Ако било која од следниве состојби се присутни, се имаат појавено претходно и/или се влошиле во текот на бременоста или при хормонска терапија, пациентот треба внимателно да се следи. Треба да се земе во предвид дека овие состојби може да се повторат или да се влошат при терапија со Ангелик, а особено:

- Леомиом (миоми на матката) или ендометриоза
- Ризик фактори за тромбоемболиски заболувања (види подолу)
- Ризик фактори за естроген зависни тумори, на пример, прв степен на наследување на карцином на дојка
- Хипертензија
- Нарушувања на црниот дроб (на пример, аденом на црниот дроб)
- Дијабетес мелитус со или без васкуларни промени
- Холелитијаза
- Мигрена или (силна) главоболка
- Системски лупус еритематозус
- Историја на ендометријална хиперплазија (види подолу)
- Епилепсија
- Астма
- Отосклероза

Причини за моментален прекин на терапијата

Терапијата треба да се прекине во случај на откриена контраиндикација и во следниве ситуации:

- Жолтица или нарушување на функцијата на црниот дроб
- Значително зголемување на крвниот притисок



- Нова појава на мигренозна главоболка
- Бременост

Ендометријална хиперплазија и карцином

Кај жени со интактен утерус ризикот од ендометријална хиперплазија и карцином се зголемува кога се применуваат само естрогени во подолг временски период. Пријавеното зголемување на ризик за ендометријален карцином, кај корисниците кои користат само естроген, се движи од 2 до 12 пати поголемо во споредба со оние кои не користат, во зависност од времетраењето на третманот и дозата на естроген (види дел 4.8). По прекин на третманот, ризикот може да остане покачен најмалку за 10 години.

Додавањето на прогестаген циклично најмалку 12 дена во месецот/ 28-дневниот циклус или континуирано комбинирана естроген-прогестаген терапија кај нехистеректомирани жени го спречува зголемениот ризик поврзан со ХСТ само со естроген.

Во текот на првите месеци од третманот може да се случи пробивно крварење или крварење во трагови. Ако пробивно крварење или крварење во трагови, се појават и по подолго време од терапијата, или продолжат и по прекилот на терапијата, причините треба да бидат испитани, што може да вклучи и ендометријална биопсија за да се исклучи ендометријален малигнитет.

Карцином на дојка

Севкупните докази укажуваат на зголемен ризик од карцином на дојка кај жени кои земаат комбинирана естроген-прогестаген ХСТ, или ХСТ само со естроген, што зависи од времетраењето на примена на ХСТ.

Комбинирана естроген-прогестаген терапија

Рандомизирана, плацебо-контролирана студија, студија на Иницијативата за здравјето на жените (ИЗЖ) и мета-анализа на потенцијалните епидемиолошките студии се конзистентни во податокот за зголемен ризик од карцином на дојка кај жени кои земаат комбиниран естроген-прогестаген ХСТ, што станува очигледно по околу 3 (1-4) години (види дел 4.8).

Само естрогенска терапија

Студијата на ИЗЖ не покажа зголемен ризик од карцином на дојка кај хистеректомирани жени кои користат ХСТ само со естроген. Студиите за набљудување главно известуваат за мало зголемување на ризикот од дијагностициран карцином на дојка, што е значително помало од оној што го има кај корисниците на комбинации на естроген-прогестоген (види дел 4.8)

Резултатите од големата мета-анализа покажаа дека по прекилот на третманот, зголемениот ризик ќе се намали со текот на времето, времето потребно за враќање на основната линија зависи од времетраењето на претходната употреба на ХСТ. Кога ХСТ се зема повеќе од 5 години, ризикот може да постои 10 години или повеќе.

ХСТ, особено комбинираниот третман со естроген-прогестаген, ја зголемува густината на мамографските слики што може негативно да влијае на радиолошкото откривање на карциномот на дојката.

Венска тромбоемболија

ХСТ е поврзан со ризик од 1,3 до 3 пати од развој на венска тромбемболија (ВТЕ), т.е. длабока венска тромбоза или белодробна емболија. Појавата на ваква состојба е поверојатно во првата година на ХСТ отколку подоцна (види дел 4.8).

Општо прифатените ризик фактори за ВТЕ вклучуваат употреба на естрогени, постара возраст, голема операција, лична или семејна историја на прекумерна телесна тежина ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), бременост/постпарталниот период, системски лупус еритематозус (СЛЕ) и рак. Не постои консензус за можната улога на проширените вени кај ВТЕ.

Пациенти со познати тромбофилични состојби имаат зголемен ризик од ВТЕ и ХСТ може да го зголеми овој ризик.

Затоа ХСТ е контраиндициран кај овие пациенти (види дел 4.3).

Како и кај сите постоперативни пациенти, треба да се земе во предвид примена на профилактички мерки за превенција на ВТЕ по хирушкиот третман.

Ако продолжена имобилизација ја следи елективната хирургија, тогаш претходно се препорачува привремено запирање на ХСТ 4 до 6 недели. Третманот не треба да почнува сè додека жената не е комплетно подвижна.

Кај жени без лична историја на ВТЕ, но со роднина од прво колено со историја на тромбоза на млада возраст, може да биде понуден скрининг по внимателно советување во врска со неговите ограничувања (со скрининг се идентификуваат само дел од тромбофиличните дефекти). Ако се идентификува тромбофиличен дефект кој сегрегира со тромбоза кај членовите на семејството или со дефектот кој е „тежок“ (на пример, антиромбин, протеин S, или протеин C недостатоци или комбинација на дефекти) ХСТ е контраиндициран.

Кај жените кои веќе се на хронична антикоагулантна терапија треба внимателно да се процени користа и ризикот од употребата на ХСТ.

Ако ВТЕ се развие по отпочнувањето на терапијата, лекот треба да се прекине. Пациентите треба да се упатуваат да ги контактираат нивните лекари веднаш кога тие се свесни за некој потенцијален тромбоемболичен симптом (на пример, болен оток на ногата, ненадејна болка во градите, отежнато дишење).

Коронарна артериска болест (КАБ)

Не постојат докази од рандомизирани контролирани студии за заштита од миокарден инфаркт кај жените со или без постоечка КАБ кои добиле комбиниран ХСТ со естроген и прогестаген или естрогенски ХСТ.

Релативниот ризик од КАБ, за време на употреба на комбиниран ХСТ со естроген и прогестаген, е малку зголемен. Бидејќи основниот апсолутниот ризик на КАБ е силно зависен од возраста, бројот на дополнителни случаи на КАБ поради употреба на естроген и прогестаген е многу низок кај здрави жени во близина на менопауза, но се зголемува кај повозрасни лица.

Исхемичен мозочен удар

Комбинираната естроген-прогестагенска и естрогенската терапија се поврзуваат со до 1,5 пати поголем ризик од исхемичен мозочен удар. Релативниот ризик не се менува со возраста или од времето на менопауза. Сепак, бидејќи основниот ризик од мозочен удар е силно зависен од возраста, вкупниот ризик од мозочен удар кај жени кои користат ХСТ се зголемува со возраста (види дел 4.8).



Карцином на јајници

Карциномот на јајниците е многу поредок од карциномот на дојката. Епидемиолошките докази од голема мета-анализа укажуваат на малку зголемен ризик кај жени кои земаат само естроген или во комбинација естроген-прогестаген ХСТ, кој станува очигледен во рок од 5 години од употребата и се намалува во тек на времето после прекилот.

Некои други студии, вклучувајќи ја и ЖЗИ студијата укажуваат на тоа дека употребата на комбинирана ХСТ може да биде поврзано со сличен или малку помал ризик. (види дел 4.8).

Хепатитис Ц

За време на клиничките испитувања во кои пациентите со вирусот на хепатитис Ц (ХЦВ) беа третирани со комбинирана терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, зголемувањето на трансаминазата (ALT) за повеќе од 5 пати од горната граница на нормалата (ULN) беше значително почеста кај жените кои користеле медицински препарати што содржат етинил естрадиол, како што се како комбинирани хормонски контрацептиви. Кај жените кои користеле медицински препарати кои содржат естрогени различни од етинил естрадиол, како што е естрадиол, нивоата на трансаминази (ALT) биле споредливи со оние кај жени кои не примале естроген. Сепак, поради ограничениот број на жени кои ги примале овие други естрогени, потребна е претпазливост при примената на комбинираната терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со или без дасабувир, како и со комбинираната терапија гликапревир/пибрентасвир (види дел 4.4).

Други состојби

Естрогените можат да предизвикаат задржување на течностите и оттука пациентите со срцева или ренална дисфункција треба внимателно да се следат.

Жени со претходно постоечка хипертриглицеридемија треба да бидат внимателно следени при супституција со естроген или хормонска супституциона терапија, бидејќи ретки случаи на големи зголемувања на плазматските триглицериди кои доведуваат до панкреатитис, биле пријавени со естрогенска терапија за оваа состојба.

Егзогените естрогени може да предизвикаат или влошат симптоми на наследен и стекнат ангиоедем.

Естрогените го покачуваат тироидниот врзувачки глобулин (ТВГ), што доведува до зголемување на циркулацијата на вкупниот тироиден хормон, мерен преку протеински врзаниот јод (ПВЈ), нивото на Т4 (по колона или со радиоимуно анализа) или нивото на Т3 (со радиоимуно анализа). Превземањето на Т3 резин се намалува, како одраз на покачениот ТВГ. Концентрации на слободен Т4 и слободен Т3 се непроменети. Останатите врзувачки протеини може да бидат покачени во серумот, т.е. кортикоидниот врзувачки глобулин (КВГ), полов хормонско врзувачки глобулин (ПХВГ), што соодветно доведува до зголемување на циркуирачки кортикостероиди и полови стероиди. Слободни или биолошки активни хормонски концентрации се непроменети. Може да бидат покачени други плазма протеини (ангиотензиноген/ренин супстрат, алфа-I-антитрипсин, церулоплазмин).

Употребата на ХСТ не ги подобрува когнитивните функции. Постојат некои докази за зголемен ризик од можна деменција кај жени што почнуваат да употребуваат континуиран комбиниран или естрогенски ХСТ на возраст над 65 години.

Компонента на прогестерон во Ангелик е алдостерон антагонист кој искажува својства на задржување на слаб калиум. Во повеќето случаи, не се очекува зголемување на нивото на калиум во серумот. Во една клиничка студија, сепак, кај некои пациенти со лесна или умерена бубрежна инсуфициенција и истовремена употреба на лекови кои го задржуваат калиумот (како што се ACE инхибитори, ангиотензин II рецептор антагонисти или NSAIDs) нивото на калиум во серум малку, но не и значително се зголемува при дозирање со дроспиренон. Затоа, се препорачува да се провери нивото на калиум во текот на првиот месец од третманот кај пациенти со бубрежна инсуфициенција и чиј серумски калиум пред започнување на Ангелик бил во горниот дел од референтните вредности, а особено за време на истовремена употреба на лекови кои го задржуваат калиумот (види дел 4.5).

Жените со покачен крвен притисок може да имаат намалување на крвниот притисок при терапија со Ангелик поради алдостерон антагонистичка активност на дроспиренон (види дел 5.1). Ангелик не треба да се користи за лекување на хипертензија. Жени со хипертензија треба да се третираат во согласност со упатствата за хипертензија.

Понекогаш може да се случи хлоазма, особено кај жени со историја за хлоазма гравидарум. Жените со тенденција на хлоазма треба да избегнуваат изложување на сонце или ултравиолетово зрачење, ако притоа земаат ХСТ.

Секоја таблета на овој лек содржи 46 mg лактоза по таблета. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, дефицит на вкупна лактаза или глукоза-галактоза, кои се на диета без лактоза, треба да ја земат во предвид оваа количина.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Забелешка: при препишување на пропратни лекови треба да се направи консултација, за да се идентификуваат потенцијалните интеракции:

Ефекти на други лекови врз Ангелик

Супстанции кои го зголемуваат клиренсот на сексуалните хормони (намалена ефикасност со ензимска индукција):

Метаболизмот на естрогените (и прогестероните) може да се зголеми со истовремена употреба на супстанции за кои што е познато дека ги индуцираат ензимите за метаболизација на лекот, особено цитохром П450 ензимите, како што се антиконвулзивите (на пример, барбитурати, фенитоин, примидон, карбамазепин) и антиинфективните (на пример, рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренз) и можеби исто така фелбамат, грисеофулвин, окскарбазепин, топирамат и производите што го содржат хербалниот лек St. John's Wort (*hypericum perforatum*).

Клинички, зголемениот метаболизам на естроген и прогестерон може да доведе до намален ефект и промени во профилот на крварење во матката. Ензимска индукција може да се забележи после неколку дена од третманот. Максимална ензимска индукција генерално се гледа во рок од неколку недели. После прекинот на терапијата со лековите, ензимската индукција може да се одржи за околу 4 недели.

Супстанции со променливи ефекти на клиренсот на сексуалните хормони:

Кога се администрираат сосексуалните хормони, многу ХИВ инхибитори на протеаза и инхибитори на не-нуклеозидна реверзна транскриптаза, вклучувајќи комбинации со ХЦВ инхибитори, може да ги зголемат или намалат плазматските концентрации на естроген или на прогестин. Во некои случаи вкупниот ефект од овие промени може да биде клинички релевантен. Затоа, при препишувањето на пропратните ХИВ/ХЦВ лекови треба да се направи консултација, за да се идентификуваат потенцијалните интеракции и сите поврзани препораки.

Супстанции кои го намалуваат клиренсот на сексуалните хормони (инхибитори на ензими)

Силни и умерени СYP3A4 инхибитори како што се азолни антифунгални лекови (на пример флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол,), верапамил, макролиди (на пример, кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок од грејпфрут може да ги зголемат плазматските концентрации на прогестин или/и естроген. Во студија со повеќекратни дози на комбинација на дроспиренон (3 mg/ден)/ естрадиол (1,5 mg/ден), со ко-администрација на силниот СYP3A4 инхибитор кетоконазол во тек на 10 дена ја зголемува AUC(0-24ч) на дроспиренон за 2,30 пати (90% CI: 2,08, 2,54).

Не е забележана промена за естрадиол, иако AUC(0-24ч) на својот помалку потентен метаболит естрон се зголемил 1,39 пати (90% CI: 1.27, 1.52).

Ефект на Ангелик на други лекови

Ин витро, дроспиренон е способен да ги инхибира слабо до умерено цитохром П450 ензимите СYP1A1, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4.

Врз основа на ин виво студии на интеракции врз женски доброволци со употреба на омепразол, симвастатин, или мидазолам како маркер подлога, клинички значајна интеракција на дроспиренон во дози од 3 mg со цитохром П450 ензим посредуваниот метаболизам на други лекови е неверојатна.

Истовремената употреба на Ангелик и било NSAIDs или ACE инхибитори/ ангиотензин II рецептор антагонисти, најверојатно нема да го зголеми нивото на калиум. Сепак, истовремената употреба на сите овие три видови на лекови заедно може да предизвика мало зголемување на серумскиот калиум, што е повеќе изразено кај дијабетични жени. Хипертензивните жени третирани со Ангелик и антихипертензивни лекови може да доживеат дополнително намалување на крвниот притисок (види дел 4.4).

Други интеракции

За време на клиничките испитувања со комбинираниот третман за ХЦВ омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, зголемувањето на трансаминазата (ALT) за повеќе од 5 пати од горната граница на нормалата (ULN) беше значително почеста кај жените кои користеле медицински препарати што содржат етинил естрадиол, како што се како комбинирани хормонски контрацептиви. Кај жените кои користеле медицински препарати кои содржат естрогени различни од етинил естрадиол, како што е естрадиол, нивоата на трансаминази (ALT) биле споредливи со оние кај жени кои не примале естроген. Сепак, поради ограничениот број на жени кои ги примале овие други естрогени, потребна е претпазливост при примената на

комбинираната терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со или без дасабувир, како и со комбинираната терапија гликапревир/пибрентасвир (види дел 4.4).

Лабораториски тестови

Употребата на сексуалните хормони може да влијае на резултатите на одредени лабораториски тестови, вклучувајќи биохемиски параметри на хепар, тироидна жлезда, адренална и ренална функција, плазма вредности на (носечки) протеини, пр. полов хормон врзувачки глобулин и липиди/липопротеин фракции, параметри на метаболизмот на јаглени хидрати и параметри на коагулација и фибринолиза. Промените генерално остануваат во рамките на нормалниот лабораториски опсег.

Дроспиренон предизвикува зголемување на активноста на плазматскиот ренин и алдостерон во плазмата предизвикан од неговата мала антиминералокортикоидна активност.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Ангелик не е индициран за време на бременоста. Ако бременоста се појави при лекување со Ангелик, со лекувањето треба веднаш да се прекине. Нема клинички податоци за изложување на дроспиренон при бременост. Студиите на животни покажаа репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат. Резултатите од најголемиот број на епидемиолошки студии до сега во врска со ненамерна изложеност на фетусот на комбинации од естрогени со другите прогестагени не укажуваат на тератогени или фетотоксични ефекти.

Доене

Ангелик не е индициран за време на доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Ангелик нема влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Табелата дадена подолу покажува несакани реакции по класи на органски системи MedDRA (MedDRA SOCs). Фреквенциите се базирани врз податоците од клиничкото испитување. Несаканите дејства се забележани во 7 фаза III клинички студии (n = 2424 жени) и се сметаат како можно каузално поврзани со Ангелик (E2 1 mg / DRSP дози 0,5; 1; 2; или 3 mg).

Најчесто пријавувани несакани реакции биле болка во градите (> 10%), а во текот на првите неколку месеци од лекувањето, крварење и појава на крварење во трагови (> 10%). Неправилностите кај крварењето обично се повлекуваат при континуиран третман (види дел 5.1). Фреквенцијата на крварењето се намалува со текот на времетраењето на третманот.

Класа на органски системи	Вообичаени (≥ 1/100 до <1/10)	Невообичаени (≥ 1/1000 до <1/100)	Ретки (< 1/1000)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Анемија

Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Зголемување на телесната тежина или намалување телесната тежина, анорексија, зголемен апетит, хиперлипемиија	
Психијатриски нарушувања	Депресија, емоционална лабилност, нервоза	Нарушување на спиењето, анксиозност, намалено либидо	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Парестезија, намалена способност за концентрација, вртоглавица	Вертиго
Нарушување на видот		Заболување на очите, визуелно нарушување	
Нарушувања на увото и лавиринтот			Тинитус
Срцеви заболувања		Палпитации	
Васкуларни нарушувања		Емболија, венска тромбоза, висок крвен притисок, мигрена, тромбофлебитис, варикозни вени	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеа	
Гастроинтестинални нарушувања	Болки во стомакот, гадење, зголемен абдомен	Гастроинтестинални нарушувања, дијареа, констипација, повраќање, сува уста, надуеност, нарушување на вкус	
Хепатобилијарни нарушувања		Ненормален тест на функцијата на црниот дроб	Холелитијаза
Заболување на кожата и поткожното ткиво		Пореметување на кожата, акни, алопеција, пруритус, исип, хирзутизам, пореметувања на косата	
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		Болки во екстремитетите, болка во грбот, артралгија, грчеви во мускулите	Мијалгија
Бубрежни и уринарни нарушувања		Нарушување на уринарниот тракт, инфекција на уринарниот тракт	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Бенигна неоплазма на дојка, зголемување на градите, зголемени миоми во матката, бенигна неоплазма на грлото на матката,	Карцином на дојка, ендометријална хиперплазија, бенигни неоплазми во матката, фиброцистична дојка, заболување на матката,	Салпингитис, галактореа

	менструално нарушување, вагинален исседок	заболување на јајниците, заболување на грлото на матката, карлична болка, вулвовагинално нарушување, вагинална кандидијаза, вагинитис, сувост на вагината	
Општи нарушувања и услови на местото на апликација	Астенија, локализиран оток	Генерализиран едем, болка во градите, слабост, зголемено потење	Треска

Се користи најсоодветен MedDRA термин за да се опише одредена реакција и нејзините синоними и поврзани состојби.

Дополнителни информации за посебни групи

Следните несакани дејства се класифицирани како можно поврзани со третман со Ангелик од страна на испитувачот, кои биле забележани во 2 клинички студии кај хипертензивни жени.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Хиперкалемија

Срцеви заболувања

Срцева слабост, атријален флатер, продолжен QT интервал, кардиомегалија.

Испитувања

Зголемен алдостерон во крвта.

Следниве несакани дејства биле пријавени во врска со ХСТ производи: еритема нодозум, еритема мултиформе, хлоазма и хеморагичен дерматитис.

Ризик од карцином на дојка

- До 2 пати поголем ризик од карцином на дојка е пријавен кај жени кои земаат комбинација на естроген-прогестаген терапија повеќе од 5 години.
- Зголемениот ризик кај корисниците на естрогенската терапија е помал од оној кај корисниците на естроген-прогестаген комбинации.
- Нивото на ризик е во зависност од времетраењето на користење (види дел 4.4).
- Апсолутни проценки на ризик засновани на резултатите е од најголемата рандомизирана, плацебо-контролирана студија (ИЗЖ студија) и најголема мета-анализа на потенцијалата епидемиолошка студија.

– Најголема мета-анализа на потенцијални епидемиолошки студии
Проценет дополнителен ризик од карцином на дојка по 5 години на употреба кај жени со BMI 27 (kg/m²)

Возраст	Инциденцана 1000 кои	Стапка на ризик	Дополнителни случаи на
---------	----------------------	-----------------	------------------------

на почетна ХСТ (години)	никогаш не биле корисници на ХСТ во текот на период од 5 години (50-54 години) ^a		1000 корисници на ХСТ по 5 години
		ХСТ само со естроген	
50	9 – 13,3	1,2	2,7
		Комбинација на естроген-прогестаген	
50	–13,3	1,6	8,0

^a Превземено од основната линија на инциденти во Англија во 2015 година кај жени со ВМІ 27 (kg/m²)

Забелешка: Бидејќи основната инциденца на карциномот на дојката се разликува од земја до земја во ЕУ, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојката исто така, ќе се менува пропорционално.

Проценет дополнителен ризик од карцином на дојка по 10 години употреба кај жени со ВМІ 27 (kg / m²)

Возраст на почетна ХСТ (години)	Инциденца на 1000 кои никогаш не биле корисници на ХСТ во текот на период од 10 години (50-59 години) ^a	Стапка на ризик	Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХСТ по 10 години
ХСТ само со естроген			
50	26.6	1,3	7.1
Комбинација на естроген-прогестаген			
50	26.6	1,8	20.8

^a Превземено од основната линија на инциденти во Англија во 2015 година кај жени со ВМІ 27 (kg/m²)

Забелешка: Бидејќи основната инциденца на карциномот на дојката се разликува од земја до земја во ЕУ, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојката исто така, ќе се менува пропорционално.

ИЗЖ студии во САД - дополнителен ризик од карцином на дојка по 5 години на употреба

Возраст (години)	Инциденцата на 1000 жени со плацебо над 5 години	Стапка на ризик и 95% CI	Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХСТ повеќе од 5 години (95% CI)
		CEE само со естроген	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
		CEE + МРА естроген и прогестаген ^b	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 - 9)

^a ИЗЖ студијата кај жени без матката, кои не покажуваат зголемен ризик од карцином на дојка.

^b Кога анализата беше ограничена на жени кои не користеле ХСТ пред студијата, во текот на првите 5 години од третманот немало појава на зголемен ризик: По 5 години ризикот бил поголем отколку кај некорисници.

Ризик од ендометријален карцином

Постменопаузални жени со матка

Ризикот за ендометријален карцином е околу 5 на секои 1000 жени со матка кои не користат ХСТ. Кај жени со матката, употреба на естроген ХСТ не се препорачува, бидејќи тоа го зголемува ризикот од карцином на ендометриумот (види дел 4.4). Во зависност од времетраењето на употребата на третманот само со естроген и на дозата на естроген, зголемувањето на ризикот од ендометријален карцином во епидемиолошки студиите варира од 5 до 55 дополнителни случаи дијагностицирани на секои 1000 жени на возраст од 50 и 65 години.

Додавањето на прогестаген во естрогенската терапија, најмалку 12 дена по циклус, може да го спречи зголемениот ризик. Во Студија со милион жени, употребата во траење од пет години на комбиниран (секвенцијален или континуиран) ХСТ не го зголемува ризикот од рак на ендометриумот (RR од 1,0 (0,8-1,2)).

Рак на јајници

Употребата само на естрогенска и комбинирана естроген-прогестаген ХСТ е поврзана со малку зголемен ризик од дијагностицирање на рак на јајниците (види дел 4.4).

Мета-анализа од 52 епидемиолошки студии покажала зголемен ризик од рак на јајниците кај жените кои моментално користат ХСТ, во споредба со жените кои никогаш не користеле ХСТ (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Кај жените на возраст од 50 до 54 години, кои 5 години земаат ХСТ, ова резултира во околу 1 дополнителен случај на 2000 кориснички. Кај жените на возраст од 50 до 54 кои не земаат ХСТ, кај околу 2 жени на 2000 ќе биде дијагностициран рак на јајниците во период од 5 години.

Ризик од венска тромбоемболија

ХСТ е поврзан со 1,3 – 3 пати поголем релативен ризик од развој на венска тромбоемболија (ВТЕ), т.е. длабока венска тромбоза или белодробна емболија. Појавата на ваква состојба е поверојатно во првата година на користење на ХТ (види дел 4.4). Дадени се следни резултати од ИЗЖ студии:

ИЗЖ студии - дополнителен ризик од ВТЕ со над 5 години на употреба			
Возраст (години)	Инциденцата на 1000 жени со плацебо над 5 години	Стапка на ризик и 95% CI	Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХСТ
		Орална - само естрогенска ^a	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Орална - комбинација естроген-прогестаген	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^a Студија кај жени без матка.

Ризик од коронарна артериска болест

Ризикот од коронарна артериска болест е малку зголемен кај корисници на комбинирана естроген-прогестаген ХСТ над 60-годишна возраст (види дел 4.4).

Ризик од исхемичен мозочен удар

Употребата на естрогенска и естроген-прогестагенска терапијата е поврзана со 1,5 пати поголем релативен ризик од исхемичен мозочен удар. За време на употреба на ХСТ се зголемува ризик од хеморагичен мозочен удар.

Овој релативен ризик не зависи од возраста и од времетраењето на употреба, но како ризик на основно ниво е силно зависен од возраста. Вкупниот ризик од мозочен удар кај жени кои користат ХСТ се зголемува со возраста, види дел 4.4.

ИЗЖ студии во комбинација - дополнителен ризик од исхемичен мозочен удар со над 5 години на употреба			
Возраст (години)	Инциденцата на 1000 жени со плацебо над 5 години	Стапка на ризик и 95% CI	Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХСТ над 5 години
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

^a Не се прави никаква разлика помеѓу исхемичен и хеморагичен мозочен удар.

Други несакани реакции се пријавени во врска со лекувањето со естроген/прогестоген:

- Болести на жолчното кесе
- Нарушување на кожата и поткожното ткиво: клоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, васкуларна пурпура.
- Можна деменција на возраст над 65 години (види дел 4.4).

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомневање за несакана реакција по одобрувањето на лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

4.9 Предозирање

Во клиничките студии, кај машки доброволци, дозите до 100 mg дроспиренон добро се поднесуваат. Предозирање може да предизвика гадење и повраќање и - кај некои жени - крварење слично на менструално крварење. Не постојат специфични антитоти и, според тоа, третманот треба да биде симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: прогестоген и естроген, комбинации. АТС код: G03FA17.

Естрадиол

Ангелик содржи синтетички 17β-естрадиол, која е хемиски и биолошки идентичен со ендогениот хуман естрадиол. Истиот е замена за загубената продукција на естроген кај менопаузалните жени и ги ублажува симптомите на менопаузата. Естрогените спречуваат губење на коскената маса по менопауза или оваријектомија.

Дроспиренон

Дроспиренон е синтетички прогестоген.

Бидејќи естрогените промовираат раст на ендометриумот, чистите естрогени го зголемуваат ризикот од ендометријална хиперплазија и рак. Додавање на прогестаген го намалува, но не го елиминира, естроген-индуцираниот ризик од ендометријална хиперплазија кај нехистеректомирани жени.

Дроспиренон покажува алдостерон антагонистичка активност. Затоа може да се забележи зголемување на екскреција на натриум и вода и намалување на екскреција на калиум.

Во студии на животни, дроспиренон нема естрогениска, гликокортикоидна или антигликокортикоидна активност.

Информации за клиничко испитување

- Олеснување на симптоми на недостаток на естроген и шемите на крварење

Олеснување на симптомите на менопаузата било постигнато за време на првите неколку недели од третманот. Аменореа била забележана кај 73% од жените во текот на 10-12 месеци од третманот. Пробивно крварење и/или крварење во дамки се појавило кај 59% од жените во текот на првите три месеци од третманот и 27% во текот на 10-12 месеци од третманот.

- Спречување на остеопороза

Недостаток на естроген во менопаузата е поврзан со зголемување на коскениот метаболизам и намалување на коскената маса. Ефектот на естрогенот врз коскената минерална густина зависи од дозата. Заштитата се чини дека е ефикасна онолку долго колку што е третманот континуиран. По прекин на ХСТ, коскената маса се губи со стапка слична на онаа кај нетретираните жени.

Докази од студијата ИЗЖ и мета-анализираните студии покажуваат дека тековната употреба на ХСТ, самостојна или во комбинација со прогестаген - дадена претежно на здрави жени - го намалува ризикот од фрактури на колк, 'рбет и други остеопоротични фрактури. ХСТ исто така може да спречи фрактури кај жени со мала коскена густина и/или утврдена остеопороза, но доказите за тоа се ограничени.

По 2 години од третманот со Ангелик, зголемувањето на коскената минерална густина во колкот (BMD) беше $3,96 \pm 3,15\%$ (значи $\pm$ SD) кај пациентите со остеопенија и $2,78 \pm 1,89\%$ (значи $\pm$ SD) кај пациенти без остеопенија. Процентот на жени кои одржуваат или имаат стекнато BMD во зоната на колкот за време на третманот беше 94,4% кај пациентите со остеопенија и 96,4% кај пациенти без остеопенија.

Ангелик исто така имаше влијание врз BMD на лумбалниот 'рбет. Зголемувањето по 2 години беше $5,61 \pm 3,34\%$ (средна $\pm$ SD) кај жени со остеопенија и $4,92 \pm 3,02\%$ (значи $\pm$ SD) кај жени без остеопенија.

Процентот на жени со остеопенија кои одржуваат или имаат стекнато BMD во лумбалната зона за време на третманот е 100%, додека овој процент изнесува 96,4% кај жени без остеопенија.

- Антиминералокортикоидна активност

DRSP има алдостерон антагонистичко дејство што може да резултира со намалување на крвниот притисок кај хипертензивни жени. Во двојно-скриена, плацебо-контролирана студија хипертензивните постменопаузални жени се третирани со Ангелик ($n = 123$) за 8 недели

доживеале значително намалување на систолни/дијастолни вредности на крвниот притисок (службено наспроти основно -12/-9 mmHg, корегирани за плацебо ефект -3/-4 mm Hg; 24 часовно амбулантско мерење на крвен притисок наспроти основно -5/-3 mm Hg, корегирани за плацебо ефект -3/-2 mm Hg).

Ангелик не треба да се користи за лекување на хипертензија. Жени со хипертензија треба да се третираат во согласност со упатствата за хипертензија.

5.2 Фармакокинетски својства

Дроспиренон

- Апсорпција

По орална администрација, дроспиренонот се апсорбира брзо и целосно. Со една администрација се постигнуваат највисоки серумски нивоа од приближно 21,9 ng/ml за околу 1 час по ингестијата. По повторената администрација, се постигнува максимална состојба на стабилна концентрација од 35,9 ng/ml по околу 10 дена. Апсолутната биорасположивост е помеѓу 76 и 85%. Истовременото земање на храна нема влијание врз биорасположивост.

- Дистрибуција

По орална администрација, серумските нивоа на дроспиренон се намалиле во две фази, кои се карактеризираат со среден полуживот од околу 35-39 часа. Дроспиренонот се врзува за серумските албумини и не се врзува со полво хормонски врзувачки глобулин (SHBG) или кортикоиден врзувачки глобулин (CBG). Само 3-5% од вкупните серумски концентрации на лекот се присутни како слободен стероид. Средниот волумен на дистрибуција на дроспиренонот е 3,7-4,2 l/kg.

- Метаболизам

Дроспиренон се метаболизира по орална администрација. Главните метаболити во плазмата се дроспиренон во форма на киселина, генериран со отворање на лактонски прстен и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, формиран со намалување и последователна сулфатација. Двата главни метаболити фармаколошки се неактивни. Дроспиренон е исто така предмет на оксидативниот метаболизам катализиран со CYP3A4.

- Елиминација

Стапката на метаболичкиот клиренс на дроспиренон во серумот е 1,2-1,5 ml/min/kg и покажува интериндивидуална варијабилност од околу 25%. Дроспиренон се излачува само во траги во непроменета форма. Метаболитите на дроспиренон се излачуваат со измет и урина со стапка на излачување од околу 1,2 до 1,4.

Полуживотот на метаболичкото излачување со урината и изметот е околу 40 часа.

- Состојба на стабилна рамнотежа

По дневна орална администрација на Ангелик, концентрациите на дроспиренон достигнуваат состојба на стабилна рамнотежа по околу 10 дена. Серумските нивоа на дроспиренон се акумулираат со фактор од околу 2 до 3, како последица на односот на полуживот и интервалот на дозирање. Во состојба на стабилна рамнотежа, средните серумски нивоа на дроспиренон

флукутираат во опсег од 14-36 ng/ml по администрација на Ангелик. Фармакокинетиката на дроспиренон е дозно пропорционална во рамките на опсегот на дозите од 1 до 4 mg.

Естрадиол

• Апсорпција

По орална администрација, естрадиол се апсорбира брзо и комплетно. За време на апсорпцијата и првиот премин низ црн дроб, естрадиол се подложува на екстензивен метаболизам, а со тоа се намалува апсолутната биорасположивост на естроген после орална апликација до околу 5% од вкупната доза. Максималната концентрација од околу 22 pg/ml која се достигнува 6-8 часа по единечна орална администрација на Ангелик. Внесувањето на храна нема влијание врз биорасположивоста на естрадиол во споредба со лековите кои се администрираат на празен стомак.

• Дистрибуција

По орална администрација на Ангелик забележано е само постепено менување на серумските нивоа на естрадиол во рамките на еден интервал на администрација од 24 часа. Поради големото подрачје на циркулација на естроген сулфати и глукурониди од една страна и ентерохепаталната рециркулација, од друга страна, терминалот полуживот на естрадиол претставува сложен параметар кој зависи од сите овие процеси и е во опсег од околу 13-20 часа по орална администрација.

Естрадиол е врзан неспецифично за серумските албумини и специфично за SHBG. Само околу 1-2% од циркулирачки естрадиол е присутен како слободен стероид, 40-45% се врзува за SHBG. Волуменот на дистрибуција на естрадиол по единечна интравенска администрација е околу 1 l/kg.

• Метаболизам

Естрадиол се метаболизира брзо и покрај естрон и естрон сулфат се формираат голем број на други метаболити и конјугати. Естрон и естриол се познати како фармаколошки активни метаболити на естрадиол; само естронот се јавува во релевантни концентрации во плазмата. Естрон достигнува околу 6 пати повисоки серумски нивоа од естрадиол. Нивото на серумот на конјугати на естрон е околу 26 пати повисоко од соодветните концентрации на слободниот естрон.

• Елиминација

Метаболниот клиренс е околу 30 ml/min/kg. Метаболитите на естрадиол се излачуваат преку урина и жолчка со полуживот од околу 1 ден.

• Состојба на стабилна рамнотежа

Со дневна орална администрација на Ангелик, концентрациите на естрадиол достигнуваат состојба на стабилна рамнотежа по околу пет дена. Серумски нивоа на естрадиол се акумулираат приближно 2 пати. Орално естрадиол индуцира формирање на SHBG кој влијае на дистрибуција во однос на серумските протеини, предизвикувајќи зголемување на SHBG врзаната фракција и намалување на албумин-врзаната и неврзаната фракција со укажување на нелинеарност на фармакокинетиката на естрадиол по ингестија на Ангелик. Со интервал на дозирање од 24 часа,

средните серумски нивоа на естрадиол во состојба на стабилна рамнотежа флукутираат во опсег од 20-43 pg/ml по администрација на Ангелик. Фармакокинетиката на естрадиол е дозно-пропорционална во дози од 1 и 2 mg.

Специјални популации

• Хепатална инсуфициенција

Фармакокинетиката на единечна орална доза од 3 mg DRSP во комбинација со 1 mg естрадиол (E2) била оценета врз 10 женски пациенти со умерено хепатално оштетување (Child Pugh B) и 10 здрави жени подредени според возраста, тежината и историјата на пушење. Средните временски профили на серумски концентрации на DRSP биле слични во двете групи на жени за време на апсорпцијата/фази на дистрибуција со слични C_{max} и T_{max} вредности, што укажува дека стапката на апсорпција не била под влијание на црниот дроб. Средниот терминален полуживот бил околу 1,8 пати поголем и било забележано околу 50% намалување на соодветниот орален клиренс (CL/f) кај доброволци со умерено хепатално оштетување, во споредба со оние со нормална функција на црниот дроб.

• Ренална инсуфициенција

Ефектот на бубрежна инсуфициенција врз фармакокинетиката на DRSP (3 mg дневно за 14 дена) бил испитуван кај женски пациенти со нормална бубрежна функција и лесна и умерена бубрежна инсуфициенција. При состојба на стабилна рамнотежа на третман со DRSP, серумските нивоа на DRSP во групата со лесно ренално оштетување (креатинин клиренс CL_{Cr}, 50-80 ml/min) биле споредливи со оние во групата со нормална бубрежна функција (CL_{Cr}, > 80 ml/min). Серумските нивоа на DRSP биле во просек 37% повисоки во групата со умерена бубрежна инсуфициенција (CL_{Cr}, 30-50 ml/min) во споредба со оние кои се во група со нормална функција на бубрезите. Линеарна регресивна анализа на DRSP на AUC(0-24 часа) вреднувана во однос на креатинин клиренсот покажа зголемување од 3,5% со намалување од 10 ml/min на креатинин клиренсот. Не се очекува ова мало зголемување да биде од клиничко значење.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Анималните студии со естрадиол и дроспиренон покажале очекувани естрогенски и гестагенски ефекти. За препишувачот нема претклинички податоци од значење кои се дополнителни на оние кои се веќе вклучени во другите делови на SPC.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Прежелатинизиран пченкарен скроб

Повидон

Магнезиум стеарат (E470b)

Материјал на филм-обвивка:

Хипромелоза (E464)
Макрогол 6000
Талк (E553b)
Титаниум диоксид (E171)
Железен оксид, црвен (E172)

6.2 Инкомпатабилни состојби

Нема податоци.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Транспарентен поливинилен филм (250 µm)/блистер од алуминиумска фолија (20 µm) со 28 таблети со втиснат ден во неделата.
Големината на пакувањата се 1x28 таблети и 3x28 таблети.
Не се сите пакувања достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки за отстранување

Нема специјални барања.

Не го исфрлајте лекот со отпадна вода или со домашниот отпад. Прашајте го фармацевтот како треба да го исфрлите лекот што не го употребувате. Со овие мерки ќе ја заштитите околината.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-5266/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

12.04.2016

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11.2022

