

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Angeliq, 1 mg/2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg östradioli (östradiolhemihüdraadina) ja 2 mg drospirenooni.

INN. *Drospirenonum, Estradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 46 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Punane kumer ümmargune tablett, mille ühele küljele on korrapärase kuusnurga sisse pressitud tähed DL.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi postmenopausis naistel, kellel on menopausist möödunud rohkem kui üks aasta.

Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktika naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks ja kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on kinnitatud osteoporoosi profülaktika.
(Vt ka lõik 4.4.).

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Naised, kes ei saa hormoonasendusravi (HAR) või naised, kes lähevad üle teiselt pidevalt kombineeritud preparaadilt, võivad alustada ravi ükskõik millal. Naised, kes on eelnevalt kasutanud tsüklilist kombineeritud hormoonasendusravi, peavad alustama eelmise ravirežiimi lõpetamisele järgneval päeval.

Annustamine

Iga päev võetakse üks tablett. Iga blisterpakend sisaldab tablette 28-päevaseks raviks.

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata alla tervelt koos vähesed vedelikuga, hoolimata sellest, kas ollakse söönud või mitte. Ravi on pidev, st ühe paki lõppemisel tuleb kohe kasutusele võtta järgmine. Tablette tuleb eelistatult võtta iga päev ühel ja samal ajal. Kui on ununenud tablett võtta, tuleb seda teha niipea kui

võimalik. Kui tableti võtmine on hilinenud üle 24 tunni, ei ole vaja lisatabletti võtta. Kui mitu korda järjest on ununenud tablett võtta, võib esineda vereeritust tupest.

Postmenopausaalsete sümptomite ravimiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Postmenopausaalsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Angeliq ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel.

Eakad

Puuduvad andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega naised taluvad drospirenooni hästi (vt lõik 5.2). Angeliq on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele (vt lõik 4.3). Maksakahjustusega naised tuleb hoolikalt jälgida ja maksafunktsiooni näitajate halvenemisel tuleb HAR lõpetada (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega naistel täheldati kliiniliselt mitteolulist drospirenooni taseme kerget tõusu (vt lõik 5.2). Angeliq on vastunäidustatud raske neeruhaigusega naistele (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

- Ebaselge põhjusega tupekaudne vereeritus.
- Teadaolev, varem esinenud või kahtlustatav rinnanäärmevähk.
- Teadaolevad või kahtlustatavad östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk).
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või praegu esinev venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia).
- Aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või maksahaiguse esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Teadaolev trombofiilne häire (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Raske või äge neerupuudulikkus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Postmenopausaalsete sümptomite ravimiseks tuleb HAR alustada vaid siis, kui sümptomid mõjutavad ebasoodsalt elukvaliteeti. Kõikidel juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata kasu ja riski suhet ning jätkata HAR ainult juhul, kui sellest saadav kasu kaalub üles riski.

Enneaegse menopausi HAR korral on tõendusmaterjal seonduvate riskide kohta piiratud. Tulenevalt madalast absoluutsest riskist noorematel naistel, võib nendel kasu/riski suhe olla soodsam, kui vanematel naistel.

Meditsiiniline läbivaatus/jälgimine

Enne HAR alustamist või selle jätkamist tuleb naiselt võtta täielik isiklik ja perekondlik meditsiiniline anamnees. Juhindudes meditsiinilisest anamneesist, vastunäidustustest ja hoiatustest, tuleb teostada üldarstlik (kaasa arvatud vaagna ja rindade) läbivaatus. Ravi käigus on soovitatav perioodiline kontroll, mille sagedus ja uuringute olemus määratakse igale naisele individuaalselt. Naisi tuleb

teavitada, millistest muutustest rindades tuleb arsti või õde informeerida. Uuringud, kaasa arvatud sobivad uurimismeetodid, nt mammograafia, tuleb läbi viia kaasaegsete nõuete kohaselt, arvestades konkreetset ravivajadust.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kui tal esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse ajal või varasema hormoonravi ajal ägestunud ükskõik milline alljärgnevatest seisunditest. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad Angeliq-ravi ajal korduda või ägeneda, eriti:

- leiomüoom (emaka fibromüoom) või endometriosis;
- trombemboolsete haiguste riskifaktorite esinemine (vt allpool);
- riskifaktorid östrogeensõltuvate kasvajate tekkimiseks, nt rinnavähk lähisugulastel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksaadenoom);
- suhkurtõbi vaskulaarse haaratusega või ilma;
- sapikivitõbi;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ning järgnevate seisundite korral:

- ikterus või maksafunktsiooni näitajate halvenemine,
- märkimisväärne vererõhu tõus,
- migreenitaolise peavalu esmakordne tekkimine,
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja vähk

Pikaajaline monoterapia östrogeenidega tõstab endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi tekkeriski kahjustamata emakaga naistel. Endomeetriumi vähki tekkerisk on ainult östrogeeni kasutavate naiste seas võrreldes mittekasutajatega 2...12 korda suurem, sõltudes ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib kõrgeenenud risk püsida vähemalt 10 aastat.

Naistel, kellel emakas ei ole eemaldatud, vähendab ainult östrogeen HAR-ga seotud liigset riski gestageeni lisamine raviskeemi vähemalt 12 päevaks/28-päevase tsükli kohta, või pidev kombineeritud östrogeen-gestageen ravi.

Ravi esimestel kuudel võib esineda läbimurdeveritsust ja määrimist. Kui läbimurdeveritsus või määrimine tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi lõpetamist, tuleb selle põhjuseid uurida, näiteks endomeetriumi biopsiaga, et välistada endomeetriumi pahaloomuliste kasvajate olemasolu.

Rinnanäärmevähk

Üldise tõendid näitavad, et östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldavat HAR saavatel naistel on rinnanäärmevähi tekkerisk suurenenud, see sõltub HAR kasutamise kestusest.

Östrogeeni-gestageeni kombineeritud ravi

Randomiseeritud platseeboga kontrollitud *Women's Health Initiative* (WHI) uuring ning prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsid on näidanud, et hormoonasendusravina östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni kasutamisel naistel on suurenenud rinnanäärmevähi tekkerisk, mis ilmneb ligikaudu 3 (1...4) aasta pärast (vt lõik 4.8).

Ainult östrogeeni sisaldav hormoonasendusravi

WHI uuringus ei ilmnunud rinnanäärmevähi tekkeriski suurenemist naistel, kellele oli teostatud hüsterektoomia ja kes kasutasid ainult östrogeeni sisaldavat HAR. Enamasti on jälgimisuuringutes

teatatud rinnanäärmevähi riski mõningasest suurenemisest, mis on siiski madalam östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni kasutajatel täheldatud riskist (vt lõik 4.8).

Mahuka metaanalüüsi tulemused tõendasid, et pärast ravi lõpetamist väheneb lisarisk aja jooksul ja riski kadumise aeg oleneb eelnenud HAR kestusest. Kui HAR kasutati kauem kui 5 aastat, võib risk püsida 10 aastat või kauem.

HAR, eriti kombineeritud ravi östrogeeni-gestageeniga, suurendab mammograafiliste kujutiste tihedust, mis võib halvendada rinnavähi radioloogilist tuvastamist.

Venoosne trombemboolia

HAR-i on seostatud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboos või kopsuarteri trombemboolia, tekkeriski 1,3...3-kordse suurenemisega. Nende juhtude esinemine on tõenäolisem hormoonasendusravi esimesel aastal, kui hiljem (vt lõik 4.8).

VTE üldtunnustatud riskifaktorite hulka kuuluvad: östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, ulatuslik lõikus, ülekaalulisus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) nii isiklikus kui perekondlikus anamneesis, rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (*systemic lupus erythematosus*, SLE) ja vähk. Puudub kindel seisukoht varikoosete veenide võimalikust seosest VTE tekkes.

Teadaoleva trombofiilse häirega patsientidel on suurenenud risk VTE tekkeks ning HAR võib tõsta seda riski veelgi. Setõttu on neil patsientidel HAR vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nagu kõigi operatsioonijärgsete patsientide puhul, tuleb kaaluda profülaktiliste meetmete kasutamist vältimaks VTE tekkimist operatsioonijärgselt. Kui pikaajaline liikumatus on tingitud plaanilisest operatsioonist on soovitatav 4...6 nädalat enne operatsiooni HAR ajutiselt katkestada. Ravi ei tohi jätkata enne, kui naine on täielikult liikumisvõimeline.

Naistele, kelle anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pärast hoolikat nõustamist pakkuda sõeluuringut, selgitades uuringu piiratust (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus). Kui trombofiilne häire avastatakse kas perekondliku tromboosi näol või kui defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda HAR kasu/riski suhet.

Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi võtmine lõpetada. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad pöörduma arsti poole kohe, kui ilmnevad potentsiaalse trombemboolia sümptomid (nt jala valulik paistetuse, äkilise valu rinnakorvis, düspnoe).

Koronaararterite haigus (KAH)

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole näidanud östrogeen-gestageenkombinatsiooni või ainult östrogeeni sisaldava HAR kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes KAH-iga või ilma KAH-ita naistel. Östrogeen-gestageen HAR kasutamisel on KAH-i suhteline tekkerisk veidi tõusnud. Kuna KAH-i absoluutne tekkerisk on tugevasti eest sõltuv, on östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni kasutamisel lisandunud KAH-i juhtude arv tervetel menopausieas naistel väga väike, kuid see suureneb vanuse tõustes.

Isheemiline insult

Östrogeen-gestageeni kombineeritud ravi ja ainult östrogeeni sisaldavat ravi seostatakse isheemilise insuldi tekkeriski kuni 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt eest ega menopausi kestusest. Kuna insuldi tekkerisk on eest sõltuv, suureneb HAR kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes (vt lõik 4.8).

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI uuring, viitavad sellele, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

C-hepatiit

Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C virus*, HCV) kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavaid ALAT aktiivsuse tõuse märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK-d. Lisaks täheldati ALAT aktiivsuse tõusu ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud naiste seas, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradioli asemel teist östrogeeni (nt östradiool), oli ALAT aktiivsuse tõusu esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuid kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga. Vt lõik 4.5.

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedeliku retentsiooni ja seetõttu tuleb südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente hoolikalt jälgida.

Juba eelnevalt olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeenasendus- või hormoonasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel võib östrogeenraviga kaasneda triglütseriidide plasmakontsentratsiooni suur tõus, mis võib põhjustada pankreatiiti.

Eksogeensete östrogeenide kasutamine võib päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid indutseerida või süvendada.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) kontsentratsiooni, mis tõstab üldist veres ringlevate kilpnäärmehormoonide kontsentratsiooni, mõõdetuna valguga seotud joodi (PBI), T₄ kontsentratsiooni (kolonn- või radioimmuunanalüüsiga) või T₃ kontsentratsiooni (radioimmuunanalüüs) järgi. T₃ resiiniga seondumine väheneb, mis näitab TBG kontsentratsiooni suurenemist. Vaba T₄ ja T₃ kontsentratsioon ei muutu. Seerumis võivad suurened ka teiste siduvate valkude, st kortikoide siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG), suguhormoone siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) kontsentratsioonid, mis põhjustab vastavalt veres ringlevate kortikosteroidide ja suguhormoonide kontsentratsiooni suurenemist. Vaba või bioloogiliselt aktiivse hormooni kontsentratsioon ei muutu. Suurened võivad ka teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa₁-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) kontsentratsioonid.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse suurenenud tekkeriski kohta naistel, kes alustasid pideva kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HAR-ga pärast 65-ndat eluaastat.

Angeliq'i progestiinkomponent on aldosterooni antagonist, millel on nõrk kaaliumi säästev toime. Enamikel juhtudel ei ole oodata kaaliumi kontsentratsiooni suurenemist. Siiski esines kliinilises uuringus drospirenooni manustamisel mõnedel kerge või keskmise neerukahjustusega patsientidel, kes kasutasid samaaegselt kaaliumi säästvaid ravimeid (nagu AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või MSPVA-d), kaaliumi kontsentratsiooni kerget, kuid mitte olulist tõusu. Seetõttu on soovitatav esimesel ravikuul kontrollida seerumi kaaliumitaset neerupuudulikkusega patsientidel, kelle ravieelne kaaliumi kontsentratsioon on ülemises soovitatavas vahemikus ning eriti juhul, kui samaaegselt tarvitatakse kaaliumi-säästvaid ravimeid (vt ka lõik 4.5).

Kõrgenenud vererõhuga naistel võib Angeliq-ravi ajal esineda vererõhu alanemine drospireooni aldosteroon-antagonistliku toime tõttu (vt lõik 5.1). Angeliq'i ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks. Hüpertensiooniga naised tuleb ravida vastavalt hüpertensiooni juhistele.

Naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme, võivad need mõnikord tekkida ka HAR käigus. Kloasmi kalduvusega naised peavad HAR ajal hoiduma otsesest päikese- või ultraviolettkiirgusest.

Üks tablett sisaldab 46 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tähelepanu: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda teiste samaaegselt kasutatavate ravimite ravimiteavet.

Teiste ravimite toimed Angeliq'ile

Suguhormoonide kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb efektiivsus)

Östrogeenide (ja gestageenide) metabolism võib suurenda ravimeid metaboliseerivaid ensüüme (eriti tsütokroom P450 ensüümid) indutseerivate ainete samaaegsel kasutamisel, nagu seda on antikonvulsandid (nt barbituraadid, fenütoiin, primidoon, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ained (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens) ning tõenäoliselt ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja gestageenide metabolismi suurenemine põhjustada nende toime nõrgenemist ja muutusi emaka verejooksu profiilis.

Ensüümide induktsioon on märgatav juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravikuuri lõppu võib ensüümide induktsioon püsida kuni 4 nädalat.

Ained, millel on erinevad toimed suguhormoonide kliirensile

Suguhormoonidega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite kombinatsioonid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiinide plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Suguhormoonide kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid)

CYP3A4 tugevad ja mõõdukad inhibiitorid, nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool), verapamiil, makroliidid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin), diltiaseem ja greibimahl võivad suurendada östrogeeni ja/või progestiini plasmakontsentratsioone. Drospireooni (3 mg ööpäevas) ja östradioli (1,5 mg ööpäevas) kombinatsiooni korduvannustega uuringus suurendas ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) 10-päevane samaaegne manustamine drospireooni AUC-d_(0-24 h) 2,3 korda (90% CI 2,08; 2,54). Muutusi östradiolitasemes ei täheldatud, kuigi östradioli nõrgema toimega metaboliidi östrooni AUC_(0-24 h) suurenes 1,39 korda (90% CI 1,27; 1,52).

Angeliq'i mõju teistele ravimitele

In vitro tingimustes on drospireoon nõrk kuni mõõdukas tsütokroom P450 ensüümide CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor.

Põhinedes *in vivo* koostoimeuuringutel naissoost vabatahtlikel, kes kasutasid markerainena omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on drospirenooni (annuses 3 mg) kliiniliselt oluline koostoime tsütokroom P450 ensüümi poolt vahendatud teiste ravimite metabolismiga ebatõenäoline.

Angeliq'i kasutamisel kas koos MSPVA-de või AKE inhibiitorite / angiotensiin II retseptori antagonistidega on seerumi kaaliumitaseme tõus ebatõenäoline. Kõigi nende kolme tüüpi ravimite koosmanustamine võib põhjustada seerumi kaaliumitaseme väikese tõusu, mis on rohkem väljendunud suhkurtõvega naistel.

Hüpertensiivsetel naistel, keda ravitakse Angeliq'i ja antihüpertensiivsete ravimitega, võib vererõhk veelgi alaneda (vt lõik 4.4).

Teised koostoimed

Kliinilistes uuringutes HCV kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldas ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga ja ilma, esines rohkem kui 5-kordselt ülemist normi piiri (ULN) ületavaid ALAT aktiivsuse tõuse märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK-d. Naiste seas, kes kasutasid ravimeid, mis sisaldasid etüüülöstradiooli asemel teist östrogeeni (nt östradiool), oli ALAT aktiivsuse tõusu esinemissagedus sarnane naistega, kes östrogeene ei kasutanud. Kuna selliseid teisi östrogeene kasutavaid naisi on vähe, on vajalik ettevaatus ravimi manustamisel koos kombineeritud raviskeemiga, mis sisaldab ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri koos dasabuviiriga või ilma, ning samuti koos glekapreviiri/pibrentasviiri raviskeemiga (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed analüüsid

Suguhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (kandja)valkude plasmatasemeid, nt suguhormoone siduva globuliini ja lipiidi/lipoproteiini fraktsioone, süsivesikute metabolismi näitajaid ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldjuhul normaalsesse laboratoorsesse vahemikku. Drospirenoon põhjustab plasmas reniini aktiivsuse tõusu ja aldosterooni induktsiooni oma kerge antimineralokortikoidse toime tõttu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angeliq ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal. Kui naine Angeliq-ravi ajal rasestub, tuleb ravi koheselt lõpetada. Kliinilised andmed drospirenooni toime kohta rasedusele puuduvad. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksiline toime (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Enamiku seniste epidemioloogiliste uuringute tulemused loodete tahtmatu kokkupuute kohta östrogeenide ja gestageenide kombinatsiooniga ei ole näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet.

Imetamine

Angeliq ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Angeliq ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (*MedDRA system organ classes*, MedDRA SOC). Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Kõrvaltoimed registreeriti 7-s III faasi kliinilises uuringus (n=2424 naist) ning neid peetakse vähemalt võimalikult seotuks Angeliq'i kasutamisega (E2 1 mg/DRSP annused 0,5; 1; 2 või 3 mg).

Kõige sagedamini esines rindade valu (> 10%) ning esimestel kasutuskuudel veritsust ja määrimist (> 10%). Edaspidise ravi käigus ebaregulaarsed veritsused tavaliselt mööduvad (vt lõik 5.1). Kestva raviga veritsuste sagedus väheneb.

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($< 1/1000$)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus või kehakaalu langus, anoreksia, söögiisu tõus, hüperlipemia	
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, emotsionaalne labiilsus, närvilisus	Unehäired, ärevus, libiido langus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia, keskendumisvõime langus, pearinglus	Peapööritus
Silma kahjustused		Silma kahjustus, nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus
Südame häired		Palpitatsioonid	
Vaskulaarsed häired		Emboolia, venoosne tromboos, hüpertensioon, migreen, tromboflebiit, varikoossed veenid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, iiveldus, kõhu suurenemine	Seedetrakti häire, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, suukuivus, kõhupuhitus, maitsehäired	
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni häired	Sapikivitõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Naha kahjustus, akne, alopeetsia, nahasügelus, lööve, hirsutism, juuste kahjustus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Valu jäseses, seljavalu, artralgiat, lihaskrambid	Müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Kuseteede häire, kuseteede infektsioon	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnanäärme healoomuline neoplasma, rinnanäärmete suurenemine, emaka fibromüoomide suurenemine, emakakaela	Rinnanäärme kartsinoom, endomeetriumi hüperplaasia, emaka healoomuline neoplasma, rinnanäärme fibrotsüstiline haigus, emaka häire, munasarjade häire, emakakaela häire,	Salpingiit, galaktorröa

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (< 1/1000)
	healoomuline neoplasma, menstruatsiooni häired, eritis tupest	vaagnavalu, vulvovaginaalne häire, vaginaalne kandidoos, vaginiit, tupe kuivus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, paikne turse	Generaliseerunud turse, valu rinnus, halb enesetunne, suurenenud higistamine	Külmavärinad

Kindla kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

Lisainformatsioon patsientide erirühmade kohta

Hüpertensiivsetel naistel leiti kahes kliinilises uuringus järgnevaid kõrvaltoimeid, mis on uurija klassifitseeringu kohaselt vähemalt võimalikult seotud Angeliq-raviga.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüperkaleemia.

Südame häired

Südamepuudulikkus, kodade laperdus, QT-intervalli pikenemine, kardiomegalia.

Uuringud

Vere aldosteronitaseme tõus.

Hormoonasendusravi preparaatide kasutamisel on esinenud järgnevaid kõrvaltoimeid: nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem, kloasmid ja hemorraagiline dermatiit.

Rinnanäärmevähi tekkerisk

- Enam kui 5 aastat östrogeen-gestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi tekkeriski kuni 2-kordset suurenemist.
- Ainult östrogeen-ravi kasutajatel on lisarisk madalam, kui östrogeen-gestageen kombinatsiooni kasutajatel.
- Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).
- Allpool on toodud absoluutse riski hinnangud, mis põhinevad suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI uuring) ja suurimate prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi tulemustel.

Prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute mahukaim metanalüüs.

Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Vanus HAR alguses (aastates)	Esinemissagedus 1000 HAR mittekasutaja kohta 5-aastaselt perioodil (50...54 a) ^a	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta pärast 5 aastat
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50	13,3	1,2	2,7
Östrogeen-gestageeni kombinatsioon			
50	13,3	1,6	8,0

^a Tavapärane esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²).

Märkus: kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus on EL riikides erinev, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

Hinnanguline rinnanäärmevähi lisarisk pärast 10-aastast ravi naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²)

Vanus HAR alguses (aastates)	Esinemissagedus 1000 HAR mittekasutaja kohta 10-aastaselt perioodil (50...59 a)*	Riskisuhe	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta pärast 10 aastat
		Ainult östrogeeni sisaldav HAR	
50	26,6	1,3	7,1
		Östrogeen-gestageeni kombinatsioon	
50	26,6	1,8	20,8

* Tavapärase esinemissagedus 2015. aastal Inglismaal naistel kehamassiindeksiga 27 (kg/m²).
Märkus: kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus on EL riikides erinev, muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv.

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist			
Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95%CI)
		CEE ainult östrogeen	
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0) ^a
		CEE + MPA östrogeen ja gestageen^b	
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)

^a WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud.

^b ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR-i kasutanud. Pärast 5. aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi vähi tekkerisk

Postmenopausis emakaga naised

Endomeetriumi vähi tekkerisk on ligikaudu 5-l emakaga HAR mittekasutaval naisel 1000-st. Emakaga naistel ainult östrogeeni sisaldava HAR kasutamine ei ole soovitatav, kuna see suurendab endomeetriumi vähi tekkeriski (vt lõik 4.4). Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65 aastat.

Gestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päevaks tsükli jooksul võib ära hoida selle suurenenud riski tekkimist. *Million Women* uuringus ei esinenud kombineeritud HAR (järjestikulisel või pideval) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavähk

Ainult östrogeeni või östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähesese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000-st.

Venoosse trombemboolia tekkerisk

HAR-i seostatakse venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenide tromboos või kopsuarteri trombemboolia, 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta
		Ainult suukaudne östrogeen^a	
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
		Suukaudne östrogeen-gestageeni kombinatsioon	
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

^a Uuring emakata naistel.

Koronaarterite haiguse tekkerisk

Südame koronaarterite haiguse risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-gestageen HAR kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi tekkerisk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-gestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk HAR kasutamise ajal ei suurene.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise kestusest, kuid kuna riski lähteväärtus on vanusest sõltuv, suureneb HAR kasutavatel naistel üldine insuldi risk vanuse tõustes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi^a lisarisk kasutamisel 5 aasta jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95%CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

^a isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud

Teised kõrvaltoimed, mida seostatakse östrogeen/gestageen-raviga:

- sapipõie haigused;
- naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasimid, mitmekujuline erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur;
- võimalik dementsus vanuses üle 65 aasta (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Meesvabatahtlikega läbi viidud kliinilistes uuringutes taluti hästi kuni 100 mg-st drospirenooni annust. Üleannustamine võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ning mõnedel naistel võib tekkida ärajätuveritsus.

Spetsiifiline antidoot puudub ja ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid; ATC-kood: G03FA17.

Östradiool

Angeliq sisaldab sünteetilist 17-beeta-östradioli, mis on keemiliselt ja bioloogiliselt sarnane inimese endogeensele östradiolile. See asendab östrogeeni produktsiooni vähenemist menopausaalsetel naistel ning leevendab menopausi sümptomeid. Östrogeenid takistavad luumassi vähenemist postmenopausis või ovariektoomia korral.

Drospirenoon

Drospirenoon on sünteetiline gestageen.

Kuna östrogeenid soodustavad endomeetriumi kasvu, suurendab vastandamata östrogeenravi endomeetriumi hüperplaasia ja vähi tekkimise riski. Gestageeni lisamine vähendab, kuid ei kõrvalda östrogeenist põhjustatud endomeetriumi hüperplaasia riski naistel, kellel ei ole emakas eemaldatud. Drospirenoon avaldab aldosterooni antagonistset toimet. Seetõttu võib täheldada naatriumi ja vee eritumise suurenemist ning kaaliumi eritumise vähenemist.

Loomuuringutes ei ole drospirenoonil täheldatud östrogeenset, glükokortikoidset või antiglükokortikoidset toimet.

Kliinilistest uuringutest saadud informatsioon

– *Östrogeenivaegusest tingitud sümptomite ja vereerituse vähendamine*

Menopausi sümptomite leevenemine saavutati esimeste ravinädalate jooksul.

Amenorröad täheldati 10...12 ravikuu jooksul 73% naistest. Läbimurdeveritsust ja/või määrimist esines esimese kolme ravikuu jooksul 59% naistest ja 10...12 ravikuu jooksul 27% naistest.

– *Osteoporoosi vältimine*

Östrogeenivaegust menopausis seostatakse luuresorptsiooni suurenemise ja luumassi vähenemisega. Östrogeeni toime luu mineraalsele tihedusele sõltub annusest. Kaitsev toime püsib ravi jooksul. Pärast HAR lõpetamist väheneb luumass samasuguse kiirusega kui HAR mittesaanud naistel.

WHI uuringu ja metaanalüüsuuringute tulemused näitavad, et HAR kasutamine üksi või kombinatsioonis gestageeniga, manustatuna peamiselt tervetele naistele vähendab reieluu proksimaalse osa, lülisamba ja teiste osteoporoosiliste luumurdude riski. HAR võib vältida luumurde ka väikese luutihedusega ja/või diagnoositud osteoporoosiga naistel, kuid tõendid selle kohta on piiratud.

Pärast kaheaastast Angeliq-ravi suurenes osteopeeniaga patsientidel reieluu proksimaalse osa mineraalne tihedus (*bone mineral density*, BMD) 3,96 +/- 3,15% (keskmine +/- SH) ja osteopeeniata patsientidel 2,78 +/- 1,89% (keskmine +/- SH). Osteopeeniaga naiste protsent, kellel reieluu proksimaalse osa piirkonna BMD jäi samaks või suurenes, oli 94,4% ja osteopeeniata naiste protsent 96,4%.

Angeliq avaldab toimet ka lülisamba BMD-le. Osteopeeniaga naistel oli kaheaastase ravi järel suurenemine 5,61 +/- 3,34% (keskmine +/- SH) ja osteopeeniata naistel 4,92 +/- 3,02% (keskmine +/- SH). Osteopeeniaga naiste protsent, kellel lülisamba piirkonna BMD jäi samaks või suurenes, oli 100% ja osteopeeniata naistel 96,4%.

– *Antimineralokortikoidne aktiivsus*

Drospirenoonil on aldosterooni antagonistset omadused, mille tulemusel võib hüpertensiivsetel naistel vererõhk alaneda. Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus hüpertensiivsetel postmenopausaalsetel naistel (n=123), kes said 8 nädala jooksul Angeliq-ravi, alanes süstoolne/diastoolne vererõhk märkimisväärselt (mansetiga mõõdetud näit vs algtase -12/-9 mmHg, vs platseebo -3/-4 mmHg; 24 h jooksul ambulatoorselt mõõdetud vererõhu näidud vs algtase -5/-3 mmHg, vs platseebo -3/-2 mmHg).

Angeliq ei ole näidustatud hüpertensiooni raviks. Hüpertensiooniga naisi tuleb ravida vastavalt hüpertensiooni juhistele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub drospirenoon kiiresti ja täielikult. Ühekordsel manustamisel saavutatakse ligikaudu ühe tunni pärast maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis, mis on ligikaudu 21,9 nanogrammi/ml. Korduval manustamisel saavutatakse maksimaalne tasakaalukontsentratsioon

35,9 nanogrammi/ml ligikaudu 10 päeva pärast. Absoluutne biosaadavus on 76...85%. Manustamine koos toiduga ravimi biosaadavust ei mõjuta.

Jaotumine

Pärast suukaudset manustamist langeb drospirenooni kontsentratsioon seerumis kahefaasiliselt, mida iseloomustab keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 35...39 tundi. Drospirenoon seondub seerumi albumiiniga ega seonu suguhormoone siduva globuliiniga (*sex hormone binding globulin*, SHGB) või kortikosteroidide siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Ainult 3...5% kogu ravimi kontsentratsioonist seerumis esineb vaba steroidina. Drospirenooni keskmine suhteline jaotusruumala on 3,7...4,2 l/kg.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse drospirenoon ulatuslikult. Peamisteks metaboliitideks plasmas on drospirenooni happevorm, mis tekib laktoonsükli avanemise tulemusel, ja 4,5-dihüdrodrospirenoon-3-sulfaat (moodustub reduktsiooni ja sellele järgneva sulfaatimise teel). Mõlemad peamised metaboliidid on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 poolt katalüüsitava oksüdatiivse metabolismi.

Eritumine

Drospirenooni metaboolne kliirens seerumis on 1,2...1,5 ml/min/kg, mis varieerub indiviiditi ligikaudu 25% ulatuses. Drospirenoon eritub muutumatul kujul ainult jälgedena. Drospirenooni metaboliitide väljaheite ja uriiniga eritumise konstant on ligikaudu 1,2...1,4. Metaboliitide uriini ja väljaheitega eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi.

Püsiv plasmakontsentratsioon ja lineaarsus

Pärast Angeliq'i igapäevast suukaudset manustamist saavutatakse drospirenooni püsiv plasmakontsentratsioon ligikaudu 10 päeva pärast. Drospirenooni kontsentratsiooni suurenemine seerumis toimub koefitsiendiga ligikaudu 2...3, vastavalt terminaalsete poolväärtusaja ja annustamisintervalli suhtele. Pärast Angeliq'i suukaudset manustamist kõigub drospirenooni keskmine kontsentratsioon tasakaaluolekus 14...36 nanogrammi/ml vahel. Drospirenooni farmakokineetika sõltuvus annusest on annuse vahemikus 1...4 mg lineaarne.

Östradiool

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub östradiool kiiresti ja täielikult. Imendumisel ja esimesel maksapassaažil metaboliseerub östradiool ulatuslikult, mis vähendab östrogeeni absoluutset biosaadavust suukaudsel manustamisel kuni 5%-ni annusest. Angeliq'i ühekordsel suukaudsel manustamisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas, mis on ligikaudu 22 pikogrammi/ml, ligikaudu 6...8 tunni pärast. Biosaadavuse seisukohalt ei ole tähtis, kas ravimit manustatakse täis või tühja kõhuga.

Jaotumine

Pärast Angeliq'i suukaudset manustamist täheldatakse 24 tunni jooksul östradiooli kontsentratsiooni aeglast muutumist seerumis. Tingituna veres ringlevate östrogeensulfaatide ja glükuroniidide suurest kogusest, samuti enterohepaatilisest retsirkulatsioonist, on östradiooli terminaalne poolväärtusaeg liitparameeter, mis sõltub kõikidest nendest protsessidest ja on pärast suukaudset manustamist vahemikus ligikaudu 13...20 tundi.

Östradiool seondub mittespetsiifiliselt seerumialbumiiniga ja spetsiifiliselt SHGB-ga. Ainult 1...2% veres ringlevast östradioolist esineb vaba steroidina, 40...45% on seotud SHGB-ga. Östradiooli näiline jaotusruumala pärast ühekordset intravenoosset manustamist on ligikaudu 1 l/kg.

Biotransformatsioon

Östradiool metaboliseeritakse kiiresti ja peale östrooni ning östroonsulfaadi moodustub veel suurel hulgal teisi metaboliite ja konjugaate. Östrooni ja östriooli tuntakse östradiooli farmakoloogiliselt aktiivsete metaboliitidena, ainult östrooni esineb plasmas olulises kontsentratsioonis. Östroon saavutab

seerumis ligikaudu 6 korda suurema kontsentratsiooni kui östradiool. Östrooni konjugaatide kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 26 korda kõrgem kui vastav vaba östrooni kontsentratsioon.

Eritumine

On leitud, et metaboolne kliirens on ligikaudu 30 ml/min/kg. Östradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga poolväärtusajaga ligikaudu 1 päev.

Püsiv plasmakontsentratsioon ja lineaarsus

Pärast Angeliq'i igapäevast suukaudset manustamist saavutatakse östradiooli püsiv plasmakontsentratsioon ligikaudu viie päeva pärast. Östradiooli kontsentratsioon seerumis suureneb ligikaudu kaks korda. Suukaudselt manustatud östradiool indutseerib SHBG moodustumist, mis mõjutab jaotumist seerumivalkude vahel, põhjustades SHGB-ga seotud fraktsiooni suurenemist ja albumiiniga seotud ning seondumata fraktsiooni vähenemist, mis näitab östradiooli mittelineaarset farmakokineetikat pärast Angeliq'i manustamist. Angeliq'i manustamisel 24-tunnise intervalliga kõigub östradiooli keskmine kontsentratsioon seerumis tasakaaluolekus 20...43 pikogrammi/ml vahel. Östradiooli farmakokineetika sõltuvus annusest on annuste 1 ja 2 mg puhul lineaarne.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Ühekordse suukaudselt manustatud DRSP 3 mg annuse, mis oli kombineeritud östradiooli (E2) 1 mg annusega, farmakokineetika uuringus osales 10 keskmise maksakahjustusega naispatsienti (Child Pugh' aste B) ja 10 tervet sobiva vanuse, kehakaalu ja suitsetamise anamneesiga naist. Mõlemas grupis võrreldi DRSP keskmisi kontsentratsiooniaja profiile seerumis imendumis- ja jaotumisfaasis samasuguste C_{max} ja t_{max} väärtustega, mis kinnitab, et maksakahjustus ei mõjutanud imendumiskiirust. Keskmise maksakahjustusega vabatahtlikel oli võrreldes normaalse maksafunktsiooniga naistega keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 1,8 korda suurem ja ilmne kliirens (Cl_o) pärast suukaudset manustamist alanes ligikaudu 50%.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse toimet DRSP (3 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) farmakokineetikale uuriti normaalse neerufunktsiooni ja kerge ning keskmise neerukahjustusega naissoost isikutel. Kerge neerukahjustusega patsientidel (Cl_{cr} 50..80 ml/min) ja normaalse neerufunktsiooniga ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) naistel olid DRSP tasakaalukontsentratsioonid seerumis võrreldavad. Keskmise neerukahjustusega (Cl_{cr} 30...50 ml/min) isikute grupis oli DRSP kontsentratsioon seerumis keskmiselt 37% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga isikute grupis. DRSP $AUC_{(0-24h)}$ väärtuste lineaarne regressioonanalüüs kreatiniinikliirensi suhtes näitas 3,5% suurenemist koos kreatiniini kliirensi vähenemisega 10 ml/min. Eeldatakse, et see kerge tõus ei ole kliiniliselt oluline

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomuuringutes östradiooli ja drospirenooniga on ilmnenud oodatud östrogeenne ja gestageenne toime. Puuduvad prekliinilised ohutusandmed, mida tuleks ravimi ordineerimisel arvestada ja mida ei ole juba käsitletud eelnevates peatükkides.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
preželatiniseeritud maisitärklis,
povidoon,
magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate:

hüpromelloos (E464),
makrogool 6000,
talk (E553b),
titaandioksiid (E171),
punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev polüvinüülkilest (250 mikromeetrit) / alumiiniumfooliumist (20 mikromeetrit)
nädalapäevadega märgistatud blisterpakend, mis sisaldab 28 tabletti.
Pakendi suurus: 1x28 tabletti ja 3x28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

472405

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.05.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.04.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022