

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angeliq 1 mg/2mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

1 mg Estradiol (als Estradiol-Hemihydrat) und 2 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 46 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mittelrote, runde Tablette mit konvexen Oberflächen und einseitiger Prägung der Buchstaben "DL" in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als 1 Jahr zurückliegt

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, die ein hohes Risiko zukünftiger Frakturen haben und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

(Siehe auch Abschnitt 4.4)

Zur Anwendung bei Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Frauen, die keine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) erhalten oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen kombinierten HRT umsteigen, können jederzeit mit der Behandlung beginnen. Bei Frauen, die von einer zyklischen, sequentiellen, kombinierten HRT umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss ihres bisherigen Behandlungszyklusses beginnen.

- Dosierung

Es wird täglich eine Filmtablette eingenommen. Jeder Blisterstreifen enthält Filmtabletten für eine 28-tägige Behandlung.

- Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d.h. nach Aufbrauchen einer Packung wird direkt ohne Pause mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen. Die Filmtabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Falls die Einnahme einmal vergessen wird, sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden

vergangen, braucht die Einnahme nicht mehr nachgeholt zu werden. Wenn mehrere Filmtabletten vergessen werden, können vaginale Blutungen auftreten.

Für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Pädiatrische Bevölkerung

Angeliq Filmtabletten dürfen bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Es gibt keine Daten, die auf eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei älteren Patienten hinweisen. Hinweise zu Frauen, die 65 Jahre oder älter sind siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Drospirenon wird von Frauen mit leichter oder mittelschwerer eingeschränkter Leberfunktion gut vertragen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen sind Angeliq Filmtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein leichtes Ansteigen der Drospirenon-Exposition beobachtet von dem man jedoch annimmt nicht von klinischer Relevanz zu sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Frauen mit schweren Nierenerkrankungen sind Angeliq Filmtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3. Gegenanzeigen

- Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutungen
- Bestehendes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese oder bei Verdacht auf Mammakarzinom
- Bestehende estrogenabhängige maligne Tumoren oder Verdacht auf estrogenabhängige maligne Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom).
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Vorangegangene oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle Thromboembolie (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bekannte Blutgerinnungsstörungen (z.B. Protein C, -Protein S oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Erfahrungen hinsichtlich der Risiken im Zusammenhang mit einer HRT bei der Behandlung der vorzeitigen Menopause sind begrenzt. Bedingt durch ein geringes absolutes Risikoniveau bei jüngeren Frauen kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Frauen günstiger sein als bei älteren Frauen.

Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT soll eine vollständige Eigen- und Familienanamnese erhoben werden. Eine körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Mammae) soll, unter Berücksichtigung dieser anamnestischen Daten sowie der Gegenanzeigen und Warnhinweise für die Anwendung, erfolgen. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die in Häufigkeit und Art individuell anzupassen sind. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Mammae sie ihrem Arzt melden sollen. Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren, wie z.B. die Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

- Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Angeliq wieder auftreten oder sich verschlechtern könnten:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematosus
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

- Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie:

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen

- Schwangerschaft
- Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit einem intakten Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8.). Der berichtete Anstieg des Risikos eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie gegenüber Nichtanwenderinnen ist 2 bis 12-fach größer, abhängig von der Dauer der Behandlung und der Dosierung des Estrogens. Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens über mindestens 12 Tage pro Monat/28-Tage-Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen verhindert dieses mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko.

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, soll der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

- Mammakarzinom

Die Gesamtevidenz zeigt ein erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Estrogen-Monotherapie anwenden.

Kombinierte Estrogen-Gestagen Therapie

Aus einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI) und aus einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien, ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa 3 (1-4) Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Estrogen-Monotherapie

Die WHI Studie ergab keinen Anstieg des Mammakarzinom-Risikos bei hysterektomierten Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie zur HRT anwenden. Aus Beobachtungsstudien wurde meist ein geringer Anstieg des Risikos einer Diagnose von Mammakarzinom berichtet, das niedriger ist als das, welches bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse zeigten, dass nach Beendigung der Behandlung das zusätzliche Risiko mit der Zeit abnimmt und die Zeit, die benötigt wird, um zur Ausgangsbasis zurückzukehren, von der Dauer der vorherigen HRT abhängt. Wenn HRT mehr als 5 Jahre angewendet wurde, kann das Risiko für 10 Jahre oder länger bestehen.

HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

- Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE), d.h. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine VTE gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, eine VTE in der Eigen- oder Familienanamnese, erhebliche Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei einer VTE.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung soll erst dann wiederaufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobilisiert ist. Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte, die zu einer Thrombophilie führen, identifiziert). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z.B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombinationen von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen, die bereits unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien stehen, sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn am Anfang der Behandlung Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B.: schmerzhafte Schwellung eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

- Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine KHK vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer KHK ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine KHK in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

- Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der

Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

- Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse weisen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen hin, die eine reine Estrogen oder eine kombinierte Estrogen-Gestagen HRT angewendet haben, das innerhalb von 5 Jahren auftritt und sich im Laufe der Zeit nach dem Absetzen verringert.

Einige andere Studien, einschließlich der WHI Studie, deuten darauf hin, dass die Anwendung kombinierter HRTs mit einem ähnlichen oder leicht geringeren Risiko in Zusammenhang stehen kann. (siehe Abschnitt 4.8).

- Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen, daher müssen Patientinnen mit Herz- bzw. Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.

Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogensersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einem Anstieg der im Blut zirkulierenden Gesamtschilddrüsenhormone, gemessen anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay). Die T3-Harz-Aufnahme ist herabgesetzt, was sich in einem erhöhten TBG zeigt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt einige Beweise für ein erhöhtes Risiko einer wahrscheinlichen Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Das Gestagen in Angeliq ist ein Aldosteronantagonist, welcher schwach kaliumsparende Eigenschaften aufweist. In den meisten Fällen ist ein Anstieg des Serumkaliumspiegels nicht zu erwarten. In einer klinischen Studie zeigte sich jedoch bei Patientinnen mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion und gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln (wie ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptor Antagonisten oder NSAIDs) eine geringfügige, nicht signifikante Erhöhung der Serumkaliumspiegel unter der Einnahme von Drospirenon.

Daher wird empfohlen während des ersten Behandlungsmonats den Serumkaliumspiegel bei Patienten mit Niereninsuffizienz und vor der Behandlung

vorliegendem Serumkaliumspiegel im oberen Referenzbereich und speziell während der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen mit erhöhtem Blutdruck können unter der Behandlung mit Angeliq aufgrund der aldosteron-antagonistischen Wirkung von Drospirenon (siehe Abschnitt 5.1) eine Blutdrucksenkung erfahren. Angeliq darf nicht zur Hypertoniebehandlung angewendet werden. Frauen mit erhöhtem Blutdruck sind gemäß den Hypertonie-Richtlinien zu behandeln.

Gelegentlich kann Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollen während der Einnahme einer HRT direkte Sonnen- und UV-Lichtbestrahlung meiden.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Lactose pro Filmtablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

- Einfluss anderer Arzneimittel auf Angeliq

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion):

Der Metabolismus von Estrogenen (und Gestagenen) kann durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die bekannt dafür sind Arzneimittel-metabolisierende Enzyme zu induzieren, beschleunigt werden, speziell Cytochrom-P450-Enzyme, wie bei Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Klinisch kann sich ein gesteigerter Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Eine Enzyminduktion kann schon nach einigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen gesehen werden. Nach Behandlungsende kann eine Enzyminduktion ca 4 Wochen lang erhalten bleiben.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern, inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen erhöhen oder senken. Die Auswirkung dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen verringern (Enzyminhibitoren)

Starke und mittlere CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem, und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder von beiden erhöhen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierung von Drospirenon (3 mg/Tag) Estradiol (1,5 mg/Tag) in Kombination, führte die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4 Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage zu einer 2,3-fachen (90% CI: 2,08, 2,54) AUC-Erhöhung (0 24h) von Drospirenon. Keine Veränderung wurde für Estradiol beobachtet, obwohl sich der AUC (0 24h) seines weniger starken Metaboliten Estron um das 1,39-fache (90%CI: 1,27, 1,52) erhöhte.

• **Einfluss von Angeliq auf andere Arzneimittel**

In vitro kann Drospirenon die Cytochrom P450 Enzyme wie CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 schwach bis moderat hemmen.

Basierend auf *in vivo* Wechselwirkungsstudien an weiblichen Probanden, mit Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Marker, ist eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem durch Cytochrom P450 Enzym bedingten Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

Es ist unwahrscheinlich, dass die kombinierte Anwendung von Angeliq und NSAIDs oder ACE Inhibitoren/Angiotensin II Rezeptor Antagonisten Kalium im Serum erhöht. Jedoch kann die gemeinsame Anwendung dieser drei Arzneimittel-Typen eine leichte Erhöhung der Kaliumspiegel im Serum verursachen, ausgeprägter bei Frauen mit Diabetes.

Bei Frauen mit erhöhtem Blutdruck, die mit Angeliq und antihypertensiven Arzneimitteln behandelt werden, kann eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

• **Laboruntersuchungen**

Die Anwendung von Sexualsteroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Dies schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon verursacht einen Anstieg der Plasmeninaktivität und des Plasmaaldosteron induziert durch seine leichte antimineral corticoiden Aktivität.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angeliq ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn unter der Behandlung mit Angeliq eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Es liegen keine klinischen Daten über Schwangerschaften unter der Anwendung von Drospirenon vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Ergebnisse der meisten bislang durchgeführten relevanten epidemiologischen Studien in Bezug auf eine unbeabsichtigte fetale Exposition gegenüber Estrogenkombinationen

mit anderen Gestagenen liefern keinen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung.

Stillzeit

Angeliq darf nicht während der Stillzeit verabreicht werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Angeliq hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden Nebenwirkungen in Form der MedDRA-System-Organklassen (MedDRA SOCs) berichtet. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien. Die Nebenwirkungen wurden während 7 Phase III Studien (n=2424 Frauen) erhoben und in Zusammenhang mit Angeliq zumindest als möglich in Erwägung gezogen (E2 1mg/DRSP Dosen von 0,5, 1, 2 oder 3mg).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Brustschmerzen (> 10%) und während der ersten Monate der Behandlung Zwischen- und Schmierblutungen (> 10%). Die unregelmäßigen Blutungen klingen gewöhnlich während fortgesetzter Behandlung ab (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit der Blutungen sinkt mit der Behandlungsdauer.

System Organ Klassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($< 1/1.000$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszu- oder abnahme, Appetitlosigkeit, vermehrter Appetit, Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Stimmungsschwankungen, Nervosität	Schlafstörungen, Ängstlichkeit, herabgesetzte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, Schwindel	Vertigo
Augenerkrankungen		Augenleiden, Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus
Herzkrankungen		Palpitation	
Gefäßerkrankungen		Embolien, Venenthrombosen, Bluthochdruck, Migräne, Thrombophlebitis, Varikosis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	

System Organ Klassen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (< 1/1.000)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Übelkeit, vergrößertes Abdomen	Gastrointestinale Störungen, Diarrhoe, Verstopfung, Erbrechen, trockener Mund, Blähungen, Geschmacksstörungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionswerte	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Haut- und Haarveränderungen, Akne, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Hirsutismus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsfunktionsstörungen, Harnwegsinfektion	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gutartige Neoplasmen der Brust, Brustvergrößerung, vergrößerte Uterusfibroide, gutartige Zervix-Neoplasmen, Zyklusstörungen, vaginaler Ausfluss	Brustkrebs, Endometriumhyperplasie, gutartige Uterus-Neoplasmen, Fibrome der Brust, Uterus- und Ovarerkrankungen, Erkrankungen der Zervix, Schmerzen im Becken, vulvovaginale Erkrankungen, Candidiasis (Vagina), Vaginitis, Trockenheit der Vagina	Salpingitis, Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, lokalisierte Ödeme	Generalisierte Ödeme, Brustschmerzen, Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen	Schüttelfrost

Es wird der jeweils zutreffendste MedDRA-Term verwendet um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme oder ähnliche Zustände zu beschreiben.

Zusätzliche Information für spezielle Populationen:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei 2 klinischen Studien an Frauen mit hohem Blutdruck erhoben und vom Prüfarzt in Zusammenhang mit Angeliq zumindest als möglich klassifiziert.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperkaliämie

Herzerkrankungen

Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, verlängerte QT-Dauer, Cardiomegalie

Untersuchungen

Erhöhte Aldosteron-Blutwerte

Folgende Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit HRT-Produkten berichtet: Erythema nodosum, Erythema multiforme, Chloasma, haemorrhagische Dermatitis.

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist das erhöhte Risiko geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Die absoluten absolute Risikoschätzungen auf Basis von Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien sind nachfolgend dargestellt:

Größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien - Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

<u>Alter bei Beginn von HRT (Jahre)</u>	<u>Inzidenzen pro 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (50-54 Jahre)^a</u>	<u>Relatives Risiko</u>	<u>Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren</u>
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

^a bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

Geschätztes zusätzliches Mammakarzinom-Risiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

<u>Alter bei Beginn der HRT (Jahre)</u>	<u>Inzidenzen pro 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 10 Jahren (50-59 Jahre) ^{**}</u>	<u>Relatives Risiko</u>	<u>Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren</u>
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			

50	26,6	1,8	20,8
*Bezogen auf Ausgangs-Inzidenzen in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m ²)			
Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.			

WHI-Studien in USA - zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

<u>Altersgruppe (Jahre)</u>	<u>Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren</u>	<u>Relatives Risiko (95% KI)</u>	<u>Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95% KI)</u>
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
<u>50-79</u>	<u>21</u>	<u>0,8 (0,7-1,0)</u>	<u>-4 (-6-0) ^a</u>
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA) ^b			
<u>50-79</u>	<u>17</u>	<u>1,2 (1,0-1,5)</u>	<u>+4 (0-9)</u>

a WHI Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten.

b Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Endometriumkarzinom-Risiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom. Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequentiell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (95% KI 0,8-1,2)).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab ein erhöhtes Risiko von Ovarialkarzinom bei Frauen, die derzeit eine HRT anwenden verglichen mit Frauen, die niemals eine HRT angewendet haben (RR 1.43, 95%CI 1.31-1.56). Bei Frauen im

Alter von 50 bis 54 Jahren. ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen. Bei Frauen von 50 bis 54 Jahren, die keine HRT angewendet haben, wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren bei ca 2 Frauen von 2000 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien - Risiko

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3 bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studien - zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

<u>Altersgruppe (Jahre)</u>	<u>Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren</u>	<u>Relatives Risiko (95% KI)</u>	<u>Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren</u>
Orale Estrogen-Monotherapie ^a			
<u>50-59</u>	<u>7</u>	<u>1,2 (0,6-2,4)</u>	<u>1 (-3-10)</u>
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
<u>50-59</u>	<u>4</u>	<u>2,3 (1,2-4,3)</u>	<u>5 (1-13)</u>

^a Studie bei Frauen ohne Uterus

Koronare Herzkrankheit - Risiko

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall - Risiko

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien - zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall^a nach 5-jähriger HRT

<u>Altersgruppe (Jahre)</u>	<u>Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren</u>	<u>Relatives Risiko (95% KI)</u>	<u>Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren</u>
-----------------------------	--	----------------------------------	--

50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
-------	---	---------------	---------

a Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

In Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet:

- Erkrankung der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

In klinischen Studien mit männlichen Probanden wurden Dosen von bis zu 100 mg Drospirenon gut vertragen. Ausgehend von allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können möglicherweise Symptome wie Übelkeit und Erbrechen und – bei jungen Mädchen und einigen Frauen – vaginale Blutungen auftreten. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung, daher sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen; ATC-Code G03FA17

Estradiol

Angeliq enthält synthetisches 17 β -Estradiol, das chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Estradiol identisch ist. Es ergänzt die bei menopausalen Frauen nachlassende körpereigene Estrogenproduktion und lindert somit menopausale Symptome. Estrogene beugen dem Verlust von Knochenmasse nach der Menopause oder einer Ovariectomie vor.

Drospirenon

Drospirenon ist ein synthetisches Gestagen. Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko für eine Endometriumhyperplasie bzw. Karzinomentstehung. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann das estrogeninduzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen reduzieren, wenn auch nicht gänzlich eliminieren.

Drospirenon zeigt eine aldosteronantagonistische Wirkung. Daher können eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung und eine verringerte Kaliumausscheidung beobachtet werden.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Drospirenon keine estrogen-, glukokortikoide oder antiglukokortikoide Wirkung.

Im Rahmen klinischer Prüfungen erhobene Daten:

- Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

Eine Linderung der menopausalen Symptome konnte in den ersten wenigen Wochen der Behandlung erreicht werden.

Eine Amenorrhoe trat bei 73 % der Frauen während der Behandlungsmonate 10 – 12 ein. Durchbruch- und/oder Schmierblutungen traten bei 59 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 27 % der Frauen während des 10. bis 12. Behandlungsmonates auf.

- Osteoporoseprävention

Der Estrogenmangel in der Menopause ist assoziiert mit einem vermehrten Knochenumsatz und Abbau von Knochenmasse. Die Wirkung von Estrogen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar solange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT kann auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, es liegen jedoch nur begrenzte Hinweise diesbezüglich vor.

Nach 2-jähriger Behandlung mit Angeliq betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte (BMD) in der Hüfte $3,96 \pm 3,15$ % (Mittel \pm SD) bei Patientinnen mit Osteopenie und $2,78 \pm 1,89$ % (Mittel \pm SD) bei Patientinnen ohne Osteopenie. Der Prozentsatz der Frauen, die unter der Behandlung die BMD im Hüftbereich halten oder erhöhen konnten, lag bei 94,4 % bei Patientinnen mit Osteopenie und bei 96,4 % bei Patientinnen ohne Osteopenie.

Angeliq zeigte auch Wirkung auf die BMD im Lendenwirbelbereich. Der Anstieg nach 2 Jahren belief sich auf $5,61 \pm 3,34$ % (Mittel \pm SD) bei Frauen mit Osteopenie und auf $4,92 \pm 3,02$ % (Mittel \pm SD) bei Frauen ohne Osteopenie. Der Prozentsatz von Frauen mit Osteopenie, die die BMD im Lendenwirbelbereich unter der Behandlung halten oder erhöhen konnten, betrug 100 %, wohingegen dieser Prozentsatz 96,4 % bei Frauen ohne Osteopenie betrug.

- Antimineralkortikoide Aktivität

DRSP hat Aldosteron-antagonistische Eigenschaften, die eine Senkung des Blutdrucks bei Frauen mit erhöhtem Blutdruck bewirken können.

In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie zeigten hypertensive postmenopausale Frauen (n=123), die über 8 Wochen mit Angeliq behandelt wurden eine signifikante Senkung der systolischen/diastolischen Blutdruckwerte (Blutdruckmessung in der Arztpraxis versus Ausgangswert: -12/-9 mm Hg, korrigiert um

-3/-4 mm Hg (Placeboeffekt); ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung versus Ausgangswert: -5/-3 mm Hg, korrigiert um -3/-2 mm Hg (Placeboeffekt)).

Angeliq darf nicht zur Hypertoniebehandlung an gewendet werden. Frauen mit hohem Blutdruck sind gemäß den Hypertonie-Richtlinien zu behandeln.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

- Resorption

Nach oraler Gabe wird Drospirenon rasch und vollständig resorbiert. Bei einmaliger Anwendung werden maximale Serumspiegel von circa 21,9 ng/ml ungefähr 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Bei wiederholter Gabe wird eine maximale Steady-state-Konzentration von 35,9 ng/ml nach circa 10 Tagen erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

- Verteilung

Nach oraler Gabe sinken die Drospirenonspiegel im Serum in zwei Phasen, die durch eine mittlere Halbwertszeit von circa 35 – 39 h gekennzeichnet sind, ab. Drospirenon ist gebunden an Serumalbumin und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikoidbindendes Globulin (CBG). Nur 3 – 5 % der Gesamtwirkstoffkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7 - 4,2 l/kg.

- Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Gabe weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die durch Öffnung des Laktorrings entstehende Säureform von Drospirenon sowie 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat, das durch Reduktion und Sulfatierung gebildet wird. Beide Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Drospirenon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus, der durch CYP3A4 katalysiert wird.

- Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt 1,2 – 1,5 ml/min/kg, wobei interindividuelle Abweichungen von circa 25 % möglich sind. Drospirenon wird nur geringfügig in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden über den Stuhl und Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 zu 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über den Urin und die Faeces liegt bei ungefähr 40 h.

- Steady-State-Bedingungen und Linearität

Nach täglicher oraler Gabe von Angeliq erreichten die Drospirenonkonzentrationen nach ungefähr 10 Tagen ein Steady-state. Die Drospirenonspiegel im Serum akkumulierten um einen Faktor von circa 2 bis 3, der sich aus dem Quotienten von terminaler Halbwertszeit und Dosierintervall ergibt. Im Steady-state fluktuieren die mittleren Serumspiegel von Drospirenon im Bereich von 14 – 36 ng/ml nach Gabe von Angeliq. Die Pharmakokinetik von Drospirenon ist bei Dosen von 1 bis 4 mg dosisproportional.

Estradiol

- Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Estradiol rasch und vollständig resorbiert. Während der Resorption und der ersten Leberpassage durchläuft Estradiol eine ausgedehnte Metabolisierung, wobei die absolute Bioverfügbarkeit von Estrogen nach oraler Gabe auf circa 5 % der Dosis reduziert wird. Maximale Konzentrationen von circa 22 pg/ml wurden 6 – 8 h nach einmaliger oraler Gabe von Angeliq erreicht. Im Vergleich zur Wirkstoffgabe auf leeren Magen hatte die Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Estradiol.

- Verteilung

Nach oraler Gabe von Angeliq werden nur geringe Abweichungen der Serumspiegel von Estradiol innerhalb eines Verabreichungsintervalls von 24 Stunden beobachtet. Aufgrund des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und Glukuroniden einerseits und der enterohepatischen Rezirkulation andererseits stellt die terminale Halbwertszeit von Estradiol einen zusammengesetzten Parameter dar, der von all diesen Prozessen abhängig ist und sich im Bereich von circa 13 – 20 Stunden nach oraler Gabe bewegt.

Estradiol bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an SHBG. Nur circa 1 – 2 % des zirkulierenden Estradiols liegen als freies Steroid vor, 40 – 45 % sind an SHBG gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol nach einmaliger intravenöser Gabe liegt bei circa 1 l/kg.

- Biotransformation

Estradiol wird rasch metabolisiert und neben Estron und Estronsulfat fällt eine große Zahl von anderen Metaboliten und Konjugaten an. Estron und Estriol sind bekanntermaßen pharmakologisch aktive Metaboliten von Estradiol jedoch tritt lediglich Estron in relevanten Konzentrationen im Plasma auf. Estron erreicht circa um das 6-fach höhere Serumspiegel als Estradiol. Die Serumspiegel der Estronkonjugate sind circa 26 mal höher als die entsprechenden Konzentrationen des freien Estrons.

- Elimination

Es wurde eine metabolische Clearance von circa 30 ml/min/kg ermittelt. Die Metaboliten von Estradiol werden über den Urin und die Galle mit einer Halbwertszeit von circa 1 Tag ausgeschieden.

- Steady-state-Bedingungen und Linearität

Nach täglicher oraler Gabe von Angeliq erreichten die Estradiolkonzentrationen nach circa 5 Tagen ein Steady-state. Die Estradiolspiegel im Serum akkumulieren um das circa 2-fache. Oral verabreichtes Estradiol induziert die Bildung von SHBG, was die Verteilung im Hinblick auf die Serumproteine beeinflusst und einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion sowie einen Abfall der Albumin-gebundenen und ungebundenen Fraktion bewirkt. Dies deutet auf eine Nicht-Linearität der Pharmakokinetik von Estradiol nach der Einnahme von Angeliq hin. Mit einem Verabreichungsintervall von 24 Stunden fluktuieren die mittleren Steady-state-Serumestradiolspiegel im Bereich von 20 - 43 pg/ml nach der Gabe von Angeliq. Die Pharmakokinetik von Estradiol ist bei Dosierungen von 1 und 2 mg dosisproportional.

Risikogruppen

- Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 3 mg DRSP in Kombination mit 1 mg Estradiol (E2) wurde bei 10 Frauen mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung

(Child Pugh B), mit 10 gesunden Frauen mit gleichem Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten verglichen. Das mittlere Serumkonzentrationszeitprofil von DRSP war in beiden Gruppen der Frauen während der Resorptions- und Verteilungsphase vergleichbar. Ähnliche C_{max} - und t_{max} -Werte lassen darauf schließen, dass die Resorption nicht durch die Leberschädigung beeinflusst wird. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war bei denen mit mittelschwerer Leberschädigung die durchschnittliche terminale Halbwertszeit um etwa 1,8 mal länger und es wurde ein etwa 50 %iger Abfall der messbaren oralen Clearance (CL/f) beobachtet.

- Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von DRSP (3 mg täglich über 14 Tage) wurde bei Frauen mit einer leichten sowie mittelschweren Nierenschädigung und mit einer normalen renalen Funktion verglichen. Im Steady-state der DRSP-Behandlung waren die Drospirenonserumspiegel in der Gruppe mit leichter Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance CLcr, 50 - 80ml/min) vergleichbar mit denen in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion (CLcr, > 80ml/min). Die Gruppe mit mittelschwerer Nierenschädigung (CLcr, 30 – 50 ml/min) wies einen um durchschnittlich 37 % höheren DRSP-Spiegel auf gegenüber dem in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Die lineare Regressions-Analyse der DRSP – AUC (0-24 Stunden) - Werte in Relation zur Kreatinin-Clearance ergab einen Anstieg um 3,5 % bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance um 10 ml/min. Es ist nicht zu erwarten, dass dieser geringfügige Anstieg klinisch relevant ist.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Estradiol und Drospirenon zeigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Wirkungen. Für den Verschreiber gibt es keine zusätzlichen, relevanten klinischen Daten, die über die in der Fachinformation enthaltenen Angaben hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Vorverkleisterte Maisstärke

Povidon

Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Eisenoxid, rot (E172)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus transparentem Polyvinylfilm (250 µm) / Aluminiumfolie (20 µm) mit 28 Tabletten mit aufgedruckten Wochentagen

Packungsgrößen mit 1 x 28 Filmtabletten und 3 x 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6-10
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25178

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.11.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.5.2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig