1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Angeliq 1 mg/2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg estradiol (als estradiolhemihydraat) en 2 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: 46 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Middelrode, ronde tablet met convexe oppervlakken, met aan één zijde in reliëf de letters DL in een regelmatige zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale substitutietherapie (HST) bij symptomen van estrogeendeficiëntie bij vrouwen die langer dan 1 jaar postmenopauzaal zijn.

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen. Angeliq dient uitsluitend te worden gebruikt bij patiënten die andere producten die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten gecontra-indiceerd zijn (zie ook rubriek 4.4).

Er is slechts een beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven 65 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vrouwen die geen hormonale substitutietherapie (HST) gebruiken of vrouwen die overschakelen van een ander continu gecombineerd product kunnen de behandeling op elk moment beginnen. Vrouwen die overstappen van een cyclisch, sequentieel gecombineerde HST dienen de behandeling te starten de dag direct na voltooien van de voorafgaande kuur.

Dosering

Er wordt één tablet per dag ingenomen. Elke blisterverpakking is voor een behandeling van 28 dagen.

Wijze van toediening

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt met vloeistof ongeacht voedselinname. De behandeling is continu, wat betekent dat zonder onderbreking onmiddellijk aan de volgende blisterverpakking moet worden begonnen. De tabletten dienen bij voorkeur elke dag op dezelfde tijd te worden ingenomen. Als er een tablet vergeten is, dient deze zo snel mogelijk te worden ingenomen. Als er meer dan 24 uur verstreken zijn, hoeft deze tablet niet meer te worden ingenomen. Als er meerdere tabletten vergeten zijn, kan er een vaginale bloeding optreden.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste doeltreffende dosis gebruikt te worden.
Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van post-menopauzale symptomen dient de laagste werkzame dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Additionele informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Angeliq is niet geïndiceerd voor het gebruik door kinderen en adolescenten.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat er een aanpassing van de dosering noodzakelijk is bij oudere patiënten.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Bij vrouwen met een licht of matig verminderde werking van de lever wordt drospirenon goed verdragen (zie rubriek 5.2). Angeliq is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3). Bij vrouwen met een verminderde leverfunctie is nauwlettend toezicht nodig en in geval van verslechtering van de leverfunctiemarkers moet het gebruik van HST worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Bij vrouwen met een licht of matig verminderde werking van de nieren werd een lichte toename van de blootstelling aan drospirenon waargenomen, maar het is niet te verwachten dat dit effect klinisch relevant is (zie rubriek 5.2). Angeliq is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige nierziekte (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

- Vaginale bloedingen van onbekende oorzaak
- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; verleden van borstkanker
- Bekende of vermoede estrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Onbehandelde endometriumhyperplasie
- Verleden van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) Actieve veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoeningen (bijv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoeningen of een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, zolang de leverfunctietests niet tot normaalwaarden zijn teruggekeerd
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (een van) in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van symptomen van estrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen dient een behandeling met HST alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen positiever uitpakken dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met hormonale substitutietherapie wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, dient een volledige persoonlijke en familie-anamnese te worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief bekken en borst) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties (rubriek 4.3) en de waarschuwingen (rubriek 4.4). Tijdens de behandeling worden periodieke controles aangeraden, waarvan de frequentie en aard zijn aangepast aan de individuele vrouw. Vrouwen dienen advies te krijgen welke veranderingen aan hun borsten zij bij hun arts of verpleegkundige moeten melden. De onderzoeken met inbegrip van beeldvormende technieken, bijvoorbeeld mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de thans aanvaarde opsporingspraktijken, aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de hieronder vermelde aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of tijdens een zwangerschap of eerdere hormonale behandeling is verergerd, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen opnieuw kunnen optreden of kunnen verergeren tijdens de behandeling met Angeliq, in het bijzonder bij:

- Uterusmyomen of endometriose
- Voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of de aanwezigheid van risicofactoren (zie verder)
- Risicofactoren voor estrogeenafhankelijke tumoren, bijv. borstkanker bij eerstegraadserfelijkheid
- Hypertensie
- Leverstoornissen (bijv. leveradenomen)
- Diabetus mellitus met of zonder vasculaire betrokkenheid
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematosus
- Voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie

- Astma
- Otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient gestaakt te worden indien een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Langdurig gebruik van estrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen met een intacte uterus. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van estrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de estrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico tenminste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een estrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde estrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met estrogeenpreparaten

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen gedurende de eerste maanden van de behandeling voorkomen. Indien doorbraakbloedingen of spotting pas na geruime tijd van behandelen optreden, of aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit onderzoek kan inhouden dat een endometriumbiopt moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie
Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek, de Women's Health Initiative Study (WHI), en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen
Het WHI onderzoek heeft geen verhoging van het risico op borstkanker aangetoond bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST gebruiken met enkel oestrogenen. Observationeel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde estrogeen-progestageenbehandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Hormoonsuppletietherapie is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST-behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van estrogenen, een hogere leeftijd, een grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, een positieve familie-anamnese, obesitas (BMI > 30 kg/m^2), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker.
Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE en HST zou dit risico nog verder kunnen verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken vóór de ingreep te onderbreken. De behandeling moet niet worden hervat alvorens de vrouw volledig is gemobiliseerd.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die zich onderscheidt van trombose bij familieleden of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

Indien een VTE optreedt tijdens de behandeling, moet de inname worden gestopt. De patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten (CAD)

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van estrogeen-progestageen of alleen estrogeen kregen. Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde estrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten ten gevolge van estrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde estrogeen-progestageen therapie en estrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Epidemiologische gegevens van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die een HST met alleen estrogeen of een combinatie van estrogeen en progestageen innemen. Dat wordt duidelijk binnen 5 jaar gebruik en vermindert mettertijd na stopzetting van de HST.

Sommige andere studies, zoals de WHI-studie, wijzen erop dat het gebruik van gecombineerde HST gepaard kan gaan met eenzelfde of een iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C
Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

Estrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met verminderde hart- of nierfunctie dienen derhalve nauwgezet te worden geobserveerd.

Vrouwen met een bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens HST nauwlettend worden gevolgd, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking de plasmatriglyceriden sterk stegen en tot pancreatitis hebben geleid.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Estrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebinding globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook verhoogd zijn, zoals het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die beginnen met het gebruik van continue combinatie HST of enkel estrogeen HST op een leeftijd van boven de 65 jaar.

Het progestageenbestanddeel in Angeliq is een aldosteronantagonist met lichte kaliumsparende eigenschappen. In het algemeen wordt geen stijging van de kaliumserumspiegel verwacht. In een klinische studie echter, steeg bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie de kaliumserumspiegel licht, maar niet significant tijdens drospirenon-inname en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie (zoals ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of NSAID's). Daarom wordt er aangeraden om tijdens de eerste maand van de behandeling het serumkalium te controleren bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie vóór de behandeling het serumkalium al in het bovenste bereik van de normaalwaarden valt, en met name als zij gelijktijdig kaliumsparende medicatie gebruiken (zie ook rubriek 4.5).

Bij vrouwen met verhoogde bloeddruk kan een daling van de bloeddruk optreden tijdens een behandeling met Angeliq als gevolg van de aldosteron-antagonistactiviteit van drospirenon (zie rubriek 5.1). Angeliq dient niet te worden gebruikt om hypertensie te behandelen. Vrouwen met hypertensie moeten worden behandeld conform de hypertensierichtlijnen.

Soms kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een geschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met aanleg voor chloasma dienen tijdens het gebruik van hormonale suppletietherapie blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden.

Elke tablet van dit geneesmiddel bevat 46 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De bijsluiter van concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen:

Effecten van andere geneesmiddelen op Angeliq

Stoffen die de verklaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie):

Het metabolisme van estrogenen (en progestagenen) kan toegenomen zijn als gevolg van gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij geneesmiddelen-metaboliserende enzymen induceren, specifiek de cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv.barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine) en middelen tegen infecties (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van estrogenen en progestagenen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid en veranderingen van het uteriene bloedingspatroon. Enzyminductie kan al worden waargenomen na enkele dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt doorgaans gezien na enkele weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van estrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.
.
Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen en eventuele daarmee samenhangende aanbevelingen te lezen.

Stoffen die de klaring van 'geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazole, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het estrogeen, progestageen of van beide verhogen. In een meervoudige-dosisstudie met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) en estradiol (1,5 mg/dag) verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen de AUC (0-24 uur) van drospirenon 2,30 maal (90% CI: 2,08 - 2,54). Er werd geen verandering waargenomen voor estradiol, hoewel de AUC (0-24 uur) van het minder krachtige metaboliet estron 1,39-voudig toenam (90% CI: 1,27 - 1,52).

Effect van Angeliq op andere geneesmiddelen

Drospirenon is *in vitro* in staat tot zwakke tot matige inhibitie van de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

Op basis van *in-vivo*-interactieonderzoek bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine of midazolam gebruikten als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon bij doses van 3 mg met het door het cytochroom P450-enzym geleid metabolisme van andere geneesmiddelen niet te verwachten.
Door gelijktijdig gebruik van Angeliq en NSAID's of ACE-remmers / angiotensine II-receptorantagonisten is het onwaarschijnlijk dat het serumkalium zal stijgen. Echter, gelijktijdig gebruik van al deze drie soorten medicatie samen kan een lichte stijging van serumkalium veroorzaken, die duidelijker is bij vrouwen met diabetes.
Bij vrouwen met hypertensie die worden behandeld met Angeliq en anti-hypertensiemiddelen kan een extra daling van de bloeddruk optreden (zie rubriek 4.4).

Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale contraceptiva die oestrogenen bevatten werd aangetoond dat, indien ze samen met lamotrigine worden toegediend, ze de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen door een inductie van de glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de beheersing van epilepsieaanvallen verminderen. Alhoewel de mogelijke interactie tussen hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet bestudeerd is, kan een gelijkaardige interactie verwacht worden. Dit kan leiden tot een vermindering van de beheersing van epilepsieaanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk innemen.

Andere interacties

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva
Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva.

Direct-werkende antivirale middelen (DAA's) en geneesmiddelen die andere oestrogenen dan ethinyloestradiol bevatten, zoals oestradiol

Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de volgende combinatietherapieën: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumtests

Het gebruik van geslachtssteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, zoals biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. sex hormone binding globulin en lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en stollings- en fibrinolyseparameters. Over het algemeen blijven de veranderingen binnen de normale spreiding van het laboratorium. Drospirenon verhoogt de plasmarenine activiteit en de plasmaconcentratie van aldosteron als gevolg van zijn lichte anti-mineralocorticoïde werking.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angeliq is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Angeliq zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.
Met betrekking tot drospirenon zijn geen gegevens van tijdens de zwangerschap blootgestelde vrouwen beschikbaar. Dierstudies hebben toxiciteit met betrekking tot de reproductie aangetoond (zie 5.3.). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.
Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van estrogenen met andere progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Angeliq is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de lactatieperiode.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Angeliq heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen op basis van de MedDRA systeem/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek. De bijwerkingen werden vastgelegd tijdens 7 fase III klinische studies (n = 2424 vrouwen) en worden gezien als bijwerkingen die op zijn minst een mogelijk causaal verband hebben met het gebruik van Angeliq (1 mg estradiol / 0,5, 1, 2 of 3 mg drospirenon).
De meest gemelde bijwerkingen waren pijn in de borsten (> 10 %) en tijdens de eerste maanden van de behandeling bloedverlies en spotting (> 10 %). Onregelmatig bloedverlies wordt gewoonlijk minder tijdens voortgezet gebruik (zie rubriek 5.1). De frequentie van het bloedverlies neemt af met de duur van het gebruik.

Systeem/orgaanklassen	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (<1/1000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Toename of afname van gewicht, gebrek aan eetlust, toegenomen eetlust, hyperlipidemie	
Psychische stoornissen	Depressie, emotionele labiliteit, zenuwachtigheid	Slaapstoornis, angst, verminderd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie, verminderd concentratievermogen, duizeligheid	Vertigo
Oogaandoeningen		Oogaandoening, gestoord zicht	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Oorsuizen
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen		Embolie, veneuze trombose, hypertensie, migraine, tromboflebitis, spataderen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Kortademigheid	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid, vergroot abdomen	Gastro-intestinale stoornis, diarree, constipatie, overgeven, droge mond, winderigheid, smaakstoornis	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctiewaarden	Galstenen
Huid- en onderhuidaandoeningen		huidaandoening, acne, alopecia, pruritus, huiduitslag, hirsutisme, haaraandoening	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in ledematen, rugpijn, gewrichtspijn, spierkrampen	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		Urinewegaandoening, urineweginfectie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Goedaardige gezwellen in de borst, groter worden van de borsten, groter worden van uterusmyomen, goedaardige gezwellen in de baarmoederhals, menstruatiestoornis, vaginale afscheiding	Borstkanker, endometriumhyper-plasie, goedaardige gezwellen in de baarmoeder, fibrokysten in de borsten, aandoening van de baarmoeder, aandoening van de eierstokken, aandoening van de baarmoederhals, pijn in het bekken, vulvovaginale aandoening, vaginale candidiasis, vaginitis vaginale droogheid	Eileiderinfectie, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Krachteloosheid, lokaal oedeem	Gegeneraliseerd oedeem, pijn op de borst, algehele malaise, meer dan normaal zweten	Koude rillingen

Om een bepaalde reactie en de synoniemen en gerelateerde aandoeningen ervan te beschrijven, is de meest geschikte MedDRA-term gebruikt.

Aanvullende informatie met betrekking tot speciale patiëntengroepen
De volgende bijwerkingen, door de onderzoeker geclassificeerd als op zijn minst mógelijk gerelateerd aan Angeliq-gebruik, zijn vastgelegd in twee klinische onderzoeken bij vrouwen met hypertensie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Hyperkaliëmie

Hartaandoeningen
Hartfalen, boezemfibrilleren, verlengd QT-interval, hartvergroting

Onderzoeken
Verhoogde hoeveelheid aldosteron in het bloed

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in relatie met het gebruik van HST producten: erythema nodosum, erythema multiforme, chloasma en eczeem met bloedingen.

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde estrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken
Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2).

Leeftijd bij start HST (jaar)	**Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)[a]**	**Risico ratio**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 5 jaar**
		HST met alleen oestrogeen	
50	13,3	1,2	2,7
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	13,3	1,6	8,0

a Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2).
Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2).

Leeftijd bij start HST (jaar)	**Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)***	**Risico ratio**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters na 10 jaar**
		HST met alleen oestrogeen	
50	26,6	1,3	7,1
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m^2).
Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik			
Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar**	**Risico ratio & 95% CI**	**Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)**
		CEE estrogeen mono HST	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)[a]
		CEE+MPA estrogeen & progestageen HST[b]	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

a WHI studie in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.
b Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van estrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de duur van het gebruik van estrogeen monotherapie en de gebruikte estrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de estrogeen monotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8 - 1,2)).

Ovariumcarcinoom

Het gebruik van HST met alleen een estrogeen of een combinatie van een estrogeen en een progestageen is in verband gebracht met een iets hoger risico op het stellen van een diagnose van ovariumkanker (zie rubriek 4.4).
Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat ogenblik een HST gebruikten, dan bij vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar resulteert inname van een HST gedurende 5 jaar in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3 - 3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik			
Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar[a]**	**Risico ratio & 95% CI**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters**
		Orale estrogeen mono HST[a]	
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
		Orale combinatie estrogeen-progestageen HST	
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Studie bij vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde estrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van estrogeen monotherapie en combinatie estrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4

Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident[a] gedurende 5 jaar gebruik			
Leeftijdsgroep (jaar)	**Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar**	**Risico ratio & 95% CI**	**Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar**
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

Andere bijwerkingen die geassocieerd worden met behandeling met een estrogeen/progestageenbehandeliing:

- Galblaasaandoeningen
- Huid en subcutane stoornissen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum en vasculaire purpura
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met mannelijke vrijwilligers werden doseringen tot 100 mg drospirenon goed verdragen. Overdosering kan misselijkheid en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen kan een onttrekkingsbloeding optreden.
Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en estrogenen, combinaties. ATC-code G03FA17.

Estradiol

Angeliq bevat synthetisch 17ß-estradiol, wat chemisch en biologisch identiek is aan endogeen menselijk estradiol. Het vult het estrogeentekort bij vrouwen in de menopauze aan en verlicht de menopauzale symptomen. Estrogenen voorkomen het botverlies na de menopauze of na ovariëctomie.

Drospirenon

Drospirenon is een synthetisch progestageen.
Omdat estrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, zullen zij wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, leiden tot een toegenomen risico van endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom. Toevoeging van een progestageen vermindert dit risico, maar kan het niet geheel elimineren bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen.
Drospirenon vertoont aldosteronantagonistische activiteit. Hierdoor kan een toename van natrium- en waterexcretie worden waargenomen en een afname van de kaliumexcretie.
In dierstudies vertoont drospirenon geen estrogene, glucocorticoide of antiglucocorticoide activiteit.

Informatie uit het klinisch onderzoek

- Vermindering van symptomen van estrogeendeficiëntie en bloedingspatronen

Vermindering van de menopauzale symptomen werd tijdens de eerste weken van de behandeling bereikt.
Na 10 - 12 maanden behandeling werd bij 73% van de vrouwen amenorroe gezien. 59% van de vrouwen had tijdens de eerste 3 maanden van gebruik last van doorbraakbloeding en/of spotting en ongeveer 27% na 10 - 12 maanden van gebruik.

- Preventie van osteoporose

Estrogeentekort tijdens de menopauze wordt in verband gebracht met een verhoogde bot-turnover en een afname van de botmassa. Het effect van estrogenen op de minerale botdichtheid is dosisafhankelijk. De bescherming blijft effectief zolang als de therapie wordt voortgezet. Na beëindigen van de HST is de snelheid waarmee verlies van botmassa optreedt gelijk aan dat bij niet-behandelde vrouwen.
De WHI studie en meta-analyses van andere studies laten zien dat gebruik van HST (estrogenen of estrogenen + progestageencombinaties) door voornamelijk gezonde vrouwen leidt tot een reductie van het risico van heup-, wervel- en andere osteoporotische fracturen. HST kan mogelijk ook leiden tot preventie van fracturen bij vrouwen met een lage botdichtheid en/of waarbij osteoporose is vastgesteld, maar de evidentie daarvoor is beperkt.
Na 2 jaar behandelen met Angeliq nam de minerale botdichtheid (BMD) van de heup toe met 3,96 ± 3,15 % (gemiddelde ± standaarddeviatie) bij osteopene vrouwen, en met 2,78 ± 1,89% (gemiddelde ± S) bij niet-osteopene patiënten. Het percentage vrouwen bij wie de BMD gelijk bleef of toenam was bij osteopene patiënten 94,4% en 96,4% bij niet-osteopene patiënten.
Angeliq heeft eveneens effect op de BMD van het lumbale gedeelte van de wervelkolom. De toename na 2 jaar was 5,61 ± 3,34 % (gemiddelde ± S) bij osteopene vrouwen en 4,92 ± 3,02% bij niet-osteopene vrouwen. Het percentage osteopene vrouwen bij wie tijdens de behandeling de BMD in de lumbale zone gelijk bleef of toenam was 100%, terwijl dat percentage 96,4% was bij niet-osteopene vrouwen.

- Antimineralocorticoïde werking

Drospirenon heeft aldosteron-antagonistische eigenschappen die kunnen leiden tot een daling van de bloeddruk bij vrouwen met hypertensie. In een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (n=123) trad bij postmenopauzale vrouwen met hypertensie die 8 weken Angeliq gebruikten, een significante daling van de systolische/diastolische bloeddruk op (eenmalige meting bij de behandelaar versus baseline -12/-9 mm Hg, gecorrigeerd voor placebo-effect -3/-4 mm Hg; 24-uursregistratie versus baseline -5/-3 mm Hg, gecorrigeerd voor placebo-effect -3/-2 mm Hg).
Angeliq dient niet te worden gebruikt voor het behandelen van hypertensie. Vrouwen met hypertensie moeten worden behandeld conform de hypertensierichtlijnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

- Absorptie

Na orale toediening wordt drospirenon snel en volledig geabsorbeerd. Na een eenmalige inname wordt een serumpiek van ongeveer 21,9 ng/ml, 1 uur na inname bereikt. Na herhaalde toediening wordt een steady-state concentratie van 35,9 ng/ml, na ongeveer 10 dagen bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. De gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid.

- Distributie

Na orale toediening nemen de serumdrospirenonspiegels in twee fasen af, die gekenmerkt worden door een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 35 – 39 uur. Drospirenon wordt gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan sekshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdebindend globuline (CBG). Slechts 3 - 5 % van de totale serumconcentraties van het geneesmiddel zijn aanwezig als vrij steroïde. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van drospirenon is 3,7 – 4,2 l/kg.

- Biotransformatie

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring en het 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, die wordt gevormd door reductie en vervolgens sulfatatie. De twee belangrijkste metabolieten zijn farmacologisch inactief. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

- Eliminatie

De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is 1,2-1,5 ml/min/kg, waarbij men een persoonsafhankelijke variabiliteit van ongeveer 25 % ziet. Van drospirenon worden slechts spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de faeces en urine met een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van metabolietenuitscheiding met de urine en faeces is ongeveer 40 uur.

- Steady-state-condities en lineariteit

Na dagelijkse orale toediening van Angeliq bereikten de drospirenonconcentraties na ongeveer 10 dagen een steady-state-toestand. De serumdrospirenonspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 2 tot 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en dosisinterval. Tijdens de steady-state schommelen de gemiddelde drospirenonspiegels tussen 14-36 ng/ml na toediening van Angeliq. De farmacokinetiek van drospirenon is evenredig aan de dosis bij een dosering tussen 1 en 4 mg.

Estradiol

- Absorptie

Na orale toediening wordt estradiol snel en volledig geresorbeerd. Tijdens de absorptie en de eerste leverpassage wordt estradiol in hoge mate gemetaboliseerd, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid van estrogeen na orale toediening tot ongeveer 5% van de dosis wordt teruggebracht. Maximumconcentraties van ongeveer 22 pg/ml werden bereikt 6-8 uur na een enkele orale toediening van Angeliq. De inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van estradiol vergeleken met de inname van het geneesmiddel op een lege maag.

- Distributie

Na orale toediening van Angeliq worden slechts geleidelijk veranderende serumspiegels voor estradiol waargenomen binnen een toedieningsinterval van 24 uur. Omwille van de grote circulerende voorraad estrogeensulfaten en glucuroniden aan de ene kant en de enterohepatische recirculatie aan de andere kant, vormt de eliminatiehalfwaardetijd van estradiol een samengestelde parameter die afhangt van al deze processen en die valt binnen het bereik van 13-20 uur na orale toediening.

Estradiol wordt niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Slechts ongeveer 1-2 % van het circulerende estradiol is aanwezig als vrij steroïde, 40-45 % is gebonden aan SHBG. Het schijnbare distributievolume van estradiol na enkele intraveneuze toediening is ongeveer 1 l/kg.

- Biotransformatie

Estradiol wordt snel gemetaboliseerd en naast estron en estronsulfaat worden talrijke andere metabolieten en conjugaten gevormd. Estron en estriol zijn bekend als farmacologisch actieve metabolieten van estradiol; alleen estron komt in relevante concentraties in plasma voor. Estron bereikt ongeveer 6 keer zo hoge serumspiegels als estradiol. De serumspiegels van estronconjugaten zijn ongeveer 26 keer hoger dan de overeenkomstige concentraties van vrij estron.

- Eliminatie

Voor de metabole klaring is een waarde gevonden van ongeveer 30 ml/min/kg. De metabolieten van estradiol worden uitgescheiden via de urine en de gal met een halfwaardetijd van ongeveer 1 dag.

- Steady-state-condities en lineariteit

Na dagelijkse orale toediening van Angeliq bereikten de estradiolconcentraties na ongeveer vijf dagen een steady-state-toestand. Serumestradiolspiegels accumuleren tot ongeveer dubbele waarden. Oraal toegediend estradiol verhoogt de vorming van SHBG wat de distributie met betrekking tot serumeiwitten beïnvloedt. Hierdoor wordt een stijging van het SHBG-gebonden deel en een daling van het albumine-gebonden en ongebonden deel veroorzaakt, wat op non-lineariteit van de farmacokinetiek van estradiol duidt na inname van Angeliq. Bij een dosisinterval van 24 uur schommelen de gemiddelde steady-state serumestradiolspiegels binnen het bereik van 20-43 pg/ml na toediening van Angeliq. De farmacokinetiek van estradiol is evenredig aan de dosis bij een dosering tussen 1 en 2 mg.

Speciale populaties

- Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van een enkele orale dosis 3 mg DRSP in combinatie met 1 mg estradiol (E2) is geëvalueerd in 10 vrouwelijke patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) en 10 gezonde vrouwelijke vrijwilligers van gelijke leeftijd, gewicht en rookverleden. De gemiddelde serum DRSP concentratie-tijd profielen waren vergelijkbaar in beide groepen vrouwen tijdens de absorptie/distributie fase met gelijke C_{max}- en t_{max}-waardes, hetgeen suggereert dat de mate van absorptie niet beïnvloed wordt door de leverinsufficiëntie. In vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 1,8 keer groter en werd een afname van ongeveer 50% in orale klaringssnelheid (CL/f) gezien vergeleken met die in vrouwen met normale leverfunctie.

- Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van DRSP (3 mg per dag gedurende 14 dagen) is onderzocht bij vrouwelijke vrijwilligers met een normale nierfunctie en milde en matige nierinsufficiëntie. Tijdens de steady state van de DRSP behandeling waren de serum DRSP spiegels in de groep met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CL_{cr}, 50-80 ml/min) vergelijkbaar met die van de groep met normale nierfunctie (CL_{cr}, >80 ml/min). De serum DRSP spiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CL_{cr}, 30-50 ml/min) vergeleken met die in de groep met normale nierfunctie. Lineaire regressie analyse van de DRSP AUC (0-24 u) waarden in relatie met de creatinineklaring vertoonde een toename van 3,5%, met een afname van 10 ml/min van de creatinineklaring. Deze lichte toename lijkt niet klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies met estradiol en drospirenon hebben de verwachte estrogene en progestagene effecten getoond. Er zijn geen andere preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver dan wat reeds in andere secties van de SKP vermeld werd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante polyvinylfilm (250 µm) / aluminiumfolie (20 µm) blisterverpakkingen van 28 tabletten met opgedrukte dagen van de week.
De verpakkingsgrootten zijn 1x28 tabletten en 3x28 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:	BE255227	
Luxemburg:	2003100023	
	1x 28	0354798
	3x 28	0354803

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2003
Datum van laatste verlenging: 12 maart 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025.