

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angeliq® 1 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 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 Hexagon.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als 1 Jahr zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) erhalten haben oder Frauen, die von einem anderen kontinuierlichen, kombinierten Arzneimittel umgestellt werden, kann die Behandlung jederzeit begonnen werden. Bei Frauen, die von einer zyklischen, sequentiellen, kombinierten HRT umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss ihres bisherigen Behandlungszyklus begonnen werden.

Dosierung

Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Jeder Blister enthält einen Tablettenvorrat für eine 28-tägige Behandlung.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, d.h. die nächste Packung folgt direkt ohne Pause. Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Falls die Einnahme einmal vergessen wird, sollte sie baldmöglichst nachgeholt werden. Sind mehr als 24 Stunden vergangen, muss keine zusätzliche Tablette eingenommen werden. Wenn mehrere Tabletten vergessen werden, können vaginale Blutungen auftreten.

Für die Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Angeliq® ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Ältere Patientinnen

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung für ältere Patientinnen empfehlen. Für Frauen die 65 Jahre oder älter sind, siehe Abschnitt 4.4.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Drospirenon wird gut toleriert in Frauen mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Angeliq® ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ein leichter Anstieg der Drospirenonexposition wurde in Frauen mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet; eine klinische Relevanz dieses Anstiegs ist nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Angeliq® ist kontraindiziert bei Frauen mit schwerer Nierenerkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Bekannter bestehender oder früherer Brustkrebs oder ein entsprechender Verdacht
- Bekannter estrogenabhängiger maligner Tumor oder ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder anamnestisch bekannte Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S-, oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Porphyrie
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt

werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor.

Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Angeliq® auftritt bzw. sich verschlechtert, insbesondere:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Störungen (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft



Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen bis zu einer zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopreparaten.

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie, der Women's Health Initiative Study (WHI Studie), und in 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 drei Jahren (siehe Abschnitt 4.8). Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3 bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, eine VTE in der Eigen- oder Familienanamnese, erhebliches Übergewicht

(BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Weichenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau 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 identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.). Wird ein thrombotischer 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 Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

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

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

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 koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit 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. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reinsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Das Gestagen in Angeliq® ist ein Aldosteron-Antagonist, welcher schwach kaliumsparend wirkt. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels im Serum zu erwarten. In einer klinischen Studie zeigte sich jedoch bei einigen Patientinnen mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion und einer gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden

Arzneimitteln (wie ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder NSAIDs) eine geringfügige, nicht signifikante Erhöhung der Serumkaliumspiegel unter der Einnahme von Drospirenon. Deshalb werden Kontrollen des Kaliumspiegels während des ersten Behandlungszyklus empfohlen bei Patientinnen mit einer renalen Insuffizienz und einem Kaliumspiegel im oberen Normbereich und insbesondere während der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln (siehe auch Abschnitt 4.5).

Aufgrund der aldosteronantagonistischen Wirkung von Drospirenon kann es bei Frauen mit erhöhtem Blutdruck zu einer Senkung des Blutdrucks unter der Behandlung mit Angeliq® kommen (siehe Abschnitt 5.1). Angeliq® sollte nicht zur Behandlung einer Hypertonie angewendet werden. Frauen mit Hypertonie sollten gemäß den Leitlinien zur Hypertonie behandelt werden.

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.

Jede Tablette dieses Arzneimittels enthält 46 mg Lactose pro Tablette. Patientinnen, die an der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangelsyndrom oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption leiden und eine Lactose-freie Diät einhalten, sollten diesen Gehalt berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Angeliq®
Substanzen, die die Clearance von HRT-Präparaten erhöhen (verminderte Wirksamkeit von HRT-Präparaten durch Enzyminduktion):

Der Metabolismus der Estrogene (und Gestagene) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene (und Gestagene) induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von HRT-Präparaten:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit HRT-Präparaten die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von HRT-Präparaten erhöhen (Enzyminhibitoren):

Starke und mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Macrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Progesterons, des Estrogens oder von beidem erhöhen. In einer Multidosis-Studie mit einer Drospirenon (3 mg/Tag) / Estradiol (1,5 mg/Tag)-Kombination, mit der Koadministration des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage stieg die AUC(0 24h) von Drospirenon um das 2,30-fache (90 % KI: 2,08-2,54) an. Keine Änderung ergab sich bei Estradiol, obwohl die AUC(0 24h) seines weniger wirksamen Metaboliten Estron um das 1,39-fache (90 % KI: 1,27–1,52) anstieg.

Einfluss von Angeliq® auf andere Arzneimittel

In vitro kann Drospirenon leicht bis moderat die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 inhibieren. In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass klinisch relevante Wechsel-

wirkungen von 3 mg Drospirenon mit dem durch Cytochrom-P450-Enzyme vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich sind.

Eine Erhöhung der Serumkaliumspiegel ist unwahrscheinlich, wenn Angeliq® und entweder NSAIDs oder ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten gleichzeitig angewendet werden. Gleichwohl kann die gleichzeitige Anwendung all dieser drei Medikamenten-Typen einen geringen Anstieg der Serumkaliumspiegel verursachen, der bei Diabetikerinnen ausgeprägter ist.

Bei Frauen mit Bluthochdruck, die Angeliq® und blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann ein zusätzlicher Blutdruckabfall auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angeliq® ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Angeliq® zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Für Drospirenon liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Angeliq® ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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 Tabelle 1 sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem-Klassen laut MedDRA aufgeführt (MedDRA SOC). Die Angaben zur Häufigkeit basieren auf Daten aus klinischen Studien. Die Neben-

Tabelle 1

Organsystem-Klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten < 1/1000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, vermehrter Appetit, Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Stimmungsschwankungen, Nervosität	Schlafstörung, Angst, herabgesetzte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, Benommenheit	Schwindel
Augenerkrankungen		Augenerkrankungen, Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus

Fortsetzung auf Seite 4



Fortsetzung Tabelle 1

Organsystem-Klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten < 1/1000
Herzerkrankungen		Palpitation	
Gefäßerkrankungen		Embolie, Venenthrombose, Hypertonie, Migräne, Thrombophlebitis, variköse Venen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähbauch	Magen-Darm-Störungen, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit, Blähungen, Störungen des Geschmackssinnes	
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionswerte	Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Haut- oder Haarveränderungen, Akne, Alopezie, Pruritus, Exanthem, Hirsutismus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegserkrankungen, Harnwegsinfektionen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Benigne Neoplasien der Brust, Vergrößerung der Brust, Vergrößerung von Uterusmyomen, benigne Cervixneoplasie, Durchbruchblutungen, vaginaler Ausfluss	Brustkrebs, Endometriumhyperplasie, benigne Uterusneoplasie, fibrozystische Brustveränderungen, Uterus-, Eierstock- oder Cervixveränderungen, Beckenschmerzen, vulvovaginale Erkrankungen, Vaginalkandidose, Vaginitis, Scheidentrockenheit	Salpingitis, Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, örtlich begrenztes Ödem	generalisierte Ödeme, Brustschmerz, Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen	Schüttelfrost

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und im Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

wirkungen wurden ermittelt im Rahmen von 7 klinischen Studien der Phase III (n = 2424 Frauen) und ein Zusammenhang mit Angeliq® wurde zumindest als möglich erachtet (E2 1 mg/DRSP-Dosis 0,5, 1, 2 oder 3 mg).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schmerzhaftigkeit der Brust (> 10%) und während der ersten Behandlungsmonate Durchbruch- und Schmierblutungen (> 10%). Unter fortgesetzter Behandlung lassen die Blutungsunregelmäßigkeiten gewöhnlich nach (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit von Blutungen nimmt mit zunehmender Behandlungsdauer ab.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen:

Die folgenden unerwünschten Wirkungen, bei denen ein zumindest möglicher Zusammenhang mit der Anwendung von Angeliq® als nicht ausgeschlossen gilt, wurden in 2 klinischen Studien bei Frauen mit Bluthochdruck verzeichnet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperkaliämie

Herzerkrankungen

Herzinsuffizienz, Vorhofflattern, QT-Intervall-Verlängerung, Herzvergrößerung

Untersuchungen

Zunahme von Aldosteron im Blut

Im Zusammenhang mit einer HRT-Behandlung wurde noch über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erythema nodosum, Erythema multiforme, Chloasma und hämorrhagische 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 deutlich geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe untenstehende Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 5

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.

Tabelle 2: Million Women Study (MWS)- Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren ^a	Relatives Risiko ^b	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

^a bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzrate in den Industrieländern

^b Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

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

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

Langzeitanwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. In der Million Women Study ergab sich nach 5 Jahren HRT ein zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

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:

Siehe Tabelle 4

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).

Siehe Tabelle 5

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-

Tabelle 3: WHI-Studien in USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

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

^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.

Tabelle 4: WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

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

^a Studie bei Frauen ohne Uterus

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

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^a Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei männlichen Probanden wurden Dosen von bis zu 100 mg Drospirenon gut vertragen. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeptiva gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und – bei jungen Mädchen und einigen Frauen – vaginale Blutungen. Es gibt kein spezifisches Antidot, daher sollte eine symptomatische Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene in Kombination; ATC-Code G03 FA17

Estradiol

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit körpereigenem humanem Estradiol identisch. Es substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden. Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

Drospirenon

Drospirenon ist ein synthetisches Gestagen.

Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogen-gabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich, verhindert dieses jedoch nicht.

Drospirenon zeigt eine Aldosteron-antagonisierende Wirkung. Daher können eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung



und eine verringerte Kaliumausscheidung beobachtet werden.

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

Im Rahmen klinischer Studien erhobene Daten

Linderung der Estrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Amenorrhoe wurde bei 73% der Frauen während des 10. bis 12. Behandlungsmonates beobachtet. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 59% der Frauen in den ersten drei Monaten der Behandlung und bei 27% im 10. bis 12. Behandlungsmonat auf.

Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochenmineraldichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

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 könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor. Nach 2 Behandlungsjahren mit Angeliq® betrug der Anstieg der Knochenmineraldichte (*bone mineral density/BMD*) in der Hüfte $3,96 \pm 3,15\%$ (Mittel \pm SD) bei osteopenischen Patientinnen und $2,78 \pm 1,89\%$ (Mittel \pm SD) bei nicht-osteopenischen Patientinnen. Der Anteil der Frauen, bei dem die BMD im Hüftbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 94,4% bei osteopenischen Patientinnen und 96,4% bei nicht-osteopenischen Patientinnen.

Angeliq® wirkte sich auch auf die BMD im Lendenwirbelbereich aus. Der Anstieg nach 2 Jahren betrug $5,61 \pm 3,34\%$ (Mittel \pm SD) bei osteopenischen Frauen und auf $4,92 \pm 3,02\%$ (Mittel \pm SD) bei nicht-osteopenischen Frauen. Der Anteil der osteopenischen Frauen, bei dem die BMD im Lendenwirbelbereich im Verlaufe der Behandlung erhalten oder wiederhergestellt werden konnte, betrug 100%, wohingegen dieser Prozentsatz 96,4% bei nicht-osteopenischen Frauen betrug.

Antimineralocorticoide Wirksamkeit

DRSP besitzt aldosteronantagonistische Eigenschaften, die zu einer Senkung des Blutdrucks bei hypertonen Frauen führen können. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit hypertonen postmenopausalen Frauen, die über 8 Wochen mit Angeliq® (n = 123) behandelt wurden, zeigten einen signifikanten Abfall der systolischen/diastolischen Blutdruckwerte (Praxismes-

sung gegenüber Baseline – 12/– 9 mm Hg, korrigiert um den Placeboeffekt – 3/– 4 mm Hg; ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung gegenüber Baseline – 5/– 3 mm Hg, korrigiert um den Placeboeffekt – 3/– 2 mm Hg).

Angeliq® sollte nicht zu Behandlung einer Hypertonie angewendet werden. Frauen mit Hypertonie sollten gemäß den Leitlinien zur Hypertonie behandelt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Drospirenon rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Anwendung werden maximale Serumspiegel von circa 21,9 ng/ml ungefähr 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Nach wiederholter Anwendung 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 Anwendung sinken die Drospirenonspiegel im Serum in zwei Phasen ab, die gekennzeichnet sind durch eine mittlere terminale Halbwertszeit von circa 35–39 h. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexuellenhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikoidbindendes Globulin (CBG). Nur 3–5% der Gesamtwirkstoffkonzentration im Serum liegen als freie Steroide vor. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7–4,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Anwendung weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die durch Öffnung des Laktorrings entstehende Säureform von Drospirenon sowie das durch Reduktion und anschließende Sulfatation entstandene 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Beide Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Drospirenon unterliegt zudem dem von CYP3A4 katalysiertem oxidativen Metabolismus.

Ausscheidung

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 in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und dem Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Fäzes liegt bei ungefähr 40 h.

Steady-State-Bedingungen und Linearität

Nach täglicher oraler Anwendung von Angeliq® erreichten die Drospirenonkonzentrationen nach ungefähr 10 Tagen einen Steady-State. Die Drospirenonspiegel im Serum akkumulierten um einen Faktor von circa 2 bis 3, der sich aus dem Quotienten von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall ergibt.

Im Steady-State fluktuieren die mittleren Serumspiegel von Drospirenon im Bereich von 14–36 ng/ml nach der Anwendung von Angeliq®. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Drospirenon verhalten sich innerhalb des Dosierbereichs von 1 bis 4 mg dosisproportional.

Estradiol

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Estradiol rasch und vollständig resorbiert. Während der Resorption und der ersten Leberpassage unterliegt Estradiol einem ausgedehnten Metabolismus, 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 oraler Gabe einer Einzeldosis Angeliq® erreicht. Die Einnahme von Mahlzeiten hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Estradiol im Vergleich zur Arzneimittelaufnahme auf leeren Magen.

Verteilung

Nach der oralen Gabe von Angeliq® werden nur allmählich sich verändernde Serumspiegel von Estradiol innerhalb eines Verabreichungsintervalls von 24 Stunden beobachtet. Wegen des großen zirkulierenden Pools von Estrogensulfaten und Glukuroniden einerseits und dem enterohepatischen Kreislauf 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 h 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 6-fach höhere Serumspiegel als Estradiol. Die Serumspiegel der Estronkonjugate sind circa 26-mal höher als die entsprechenden Konzentrationen des freien Estrons.

Ausscheidung

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 angewendetes 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 Dosierungsintervall von 24 Stunden fluktuieren die mittleren Steady-State-Serumestradiolspiegel im Bereich von 20–43 pg/ml nach der Gabe von Angeliq®. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Estradiol verhalten sich in Dosen von 1 und 2 mg dosisproportional.

Bestimmte Patientengruppen

Hepatische Beeinträchtigung

Die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 3 mg DRSP in Kombination mit 1 mg Estradiol (E 2) wurde bei 10 Patientinnen mit einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child Pugh B), sowie 10 gesunden Frauen mit gleichem Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten untersucht. Während der Resorptions- und Distributionsphasen waren die mittleren Serumkonzentration-Zeit-Profile von DRSP in beiden Gruppen vergleichbar mit ähnlichen c_{max} - und t_{max} -Werten, die darauf schließen lassen, dass die Resorptionsrate durch die eingeschränkte Leberfunktion nicht beeinflusst wird. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit war etwa 1,8mal länger und ein Abfall der oralen Clearance (CL/f) um etwa 50 % im Vergleich zu den Probanden mit normaler Leberfunktion wurde bei Patienten mit moderater Leberschädigung beobachtet.

Renale Beeinträchtigung

Der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Drospirenon (3 mg täglich über 14 Tage) wurde bei Frauen mit normaler Nierenfunktion, einer schwachen sowie einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion ermittelt. Im Steady-State einer DRSP-Behandlung waren die DRSP-Serumspiegel in der Gruppe mit einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CLcr: 50–80 ml/min) vergleichbar mit denen der Probanden mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 80 ml/min). Die Gruppe mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr: 30–50 ml/min) wies einen um durchschnittlich 37 % höheren DRSP-Serumspiegel auf gegenüber der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Die lineare Regressionsanalyse der DRSP – AUC (0–24h)-Werte in Relation zur Kreatinin-Clearance ergab einen Anstieg um 3,5 % bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance um 10 ml/min. Es wird erwartet, dass dieser leichte Anstieg klinisch nicht relevant ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Estradiol und Drospirenon zeigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Wirkungen. Es gibt keine ergänzenden, relevanten klinischen Daten, die über die bereits enthaltenen Daten in der Fachinformation hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke

Vorverkleisterte Maisstärke
Povidon K 25
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen (III)-oxid (E 172)

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

Die Packungsgrößen sind 1 × 28 Tabletten und 3 × 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Tel.: (03641) 648888
Fax: (03641) 648889
E-Mail:
frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

57222.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. August 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt