

**ANGELIQ®****Film Coated Tablets**

Important information, please read carefully!

Composition

Each medium red film coated tablet contains: Estradiol (E2) 1 mg (as estradiol hemihydrate) and Drospirenone (DRSP) 2 mg

Pharmaceutical form

Film coated tablet

Properties**Pharmacological properties**

Estradiol

Angeliq contains synthetic 17 β -estradiol, which is chemically and biologically identical to endogenous human E2. It substitutes for the loss of oestrogen production in menopausal women, and alleviates menopausal symptoms. Oestrogens prevent bone loss following menopause or ovariectomy.

Drospirenone

Drospirenone is a synthetic progestagen.

As oestrogens promote the growth of the endometrium, unopposed oestrogens increase the risk of endometrial hyperplasia and cancer. The addition of a progestagen reduces, but does not eliminate the risk of endometrial hyperplasia in non-hysterectomised women.

Drospirenone displays aldosterone antagonistic activity. Therefore, increase in sodium and water excretion may be observed. Blood pressure lowering effects are more pronounced with higher DRSP doses in hypertensive women. Patients with elevated blood pressure treated with Angeliq for 8 weeks experienced a significant decrease in systolic/diastolic blood pressure values (office cuff vs. baseline -12/-9 mm Hg, vs. placebo -3/-4 mm Hg; 24h ambulatory blood pressure measurement vs. baseline -5/-3 mm Hg vs. placebo -3/-2 mm Hg). The effects are apparent within 2 weeks with maximum effects achieved within 6 weeks from the start of the therapy.

Table: Adjusted Mean Change in Systolic/Diastolic Blood Pressure from Baseline Values (mm Hg)						
	Angeliq-1 mg E2/ 2mg DRSP at Week 8		Angeliq-1 mg E2/ 3 mg DRSP at Week 8		Angeliq-1mg E2/ 3 mg DRSP at Week 12	
	Office cuff	ABPM	Office cuff	ABPM	Office cuff	ABPM
Change from baseline	-12/-9	-5/-3	-14/-9	-6/-4	-14/-8	-8/-4
Observed reduction corrected for placebo effect	-3/-4	-3/-2	-5/-4	-5/-3	-7/-4	-7/-3

ABPM = 24h Ambulatory Blood Pressure Measurement

Normotensive women did not experience relevant changes in blood pressure.

In animal studies, DRSP has no estrogenic, glucocorticoid or antiglucocorticoid activity.

Clinical trial information:

- Relief of oestrogen-deficiency symptoms and bleeding patterns
Relief of menopausal symptoms was achieved during the first few weeks of treatment.

Angeliq/Estradiol & Drospirenone/Film coated tablets/BEC 19802 CCDS#12

Amenorrhea was seen in 73% of the women during months 10–12 of treatment. Breakthrough bleeding and/or spotting appeared in 59% of the women during the first three months of treatment and in 27% during months 10–12 treatment.

- **Prevention of osteoporosis**

Oestrogen deficiency at menopause is associated with an increasing bone turnover and decline in bone mass. Therefore, if possible, treatment for prevention of osteoporosis should start as soon as possible after the onset of menopause in women with increased risk for future osteoporotic fractures. The effect oestrogen on the bone mineral density is dose-dependent. Protection appears to be effective as long as treatment is continued.

After 2 years of treatment with Angeliq, the increase in hip bone mineral density (BMD) was 3.96 +/- 3.15% (mean +/- SD) in osteopenic patients and 2.78 +/- 1.89% (mean +/- SD) in non-osteopenic patients. The percentage of women who maintained or gained BMD in hip zone during treatment was 94.4% in osteopenic patients and 96.4% in non-osteopenic patients. Angeliq also had an effect on lumbar spine BMD. The increase after 2 years was 5.61 +/- 3.34% (mean +/- SD) in osteopenic women and 4.92 +/- 3.02% (mean +/- SD) in non-osteopenic women. The percentage of osteopenic women who maintained or gained BMD in lumbar zone during treatment was 100 %, whereas this percentage was 96.4% in non-osteopenic women.

Pharmacokinetic properties

Drospirenone

- **Absorption**

After oral administration DRSP is rapidly completely absorbed. With a single administration, peak serum levels of approx. 21.9 ng/ml are reached about 1 hour after ingestion. After repeated administration, a maximum steady-state concentration of 35.9 ng/ml is reached after about 10 days. The absolute bioavailability is between 76 and 85%. Concomitant ingestion of food had no influence on the bioavailability.

- **Distribution**

After oral administration, serum DRSP levels decrease in two phases which are characterized by a mean terminal half-life of about 35–39 h. Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticoid binding globulin (CBG). Only 3–5% of the total serum drug concentrations are present as free steroid. The mean apparent volume of distribution of DRSP is 3.7–4.2 l/kg.

- **Metabolism**

Drospirenone is extensively metabolized after oral administration. The major metabolites in the plasma are the acid form of DRSP, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, formed by reduction and subsequent sulfatation. Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalyzed by CYP 3A4.

In vitro and clinical studies do not indicate an inhibitory effect of DRSP on CYP enzymes after administration of Angeliq.

- **Elimination**

The metabolic clearance rate of DRSP in serum is 1.2–1.5 ml/min/kg showing an intersubject variability of about 25%. Drospirenone is excreted only in trace amounts in unchanged form. The metabolites of DRSP are excreted with the feces and urine at an excretion ratio of about 1.2 to 1.4. The half-life of metabolite excretion with the urine and feces is about 40 h.

- **Steady-state conditions and linearity**

Following daily oral administration of Angeliq, DRSP concentrations reached a steady-state after about 10 days. Serum DRSP levels accumulated by factor of about 2 to 3 as a consequence of the ratio of terminal half-life and dosing interval. At steady-state, mean serum levels of DRSP fluctuate in the range of 14–36 ng/ml after administration of Angeliq. Pharmacokinetics of DRSP are dose-proportional within the dose range of 1 to 4 mg.

Estradiol

- **Absorption**

Following oral administration, E2 is rapidly and completely absorbed. During the absorption and the first liver passage, E2 undergoes extensive metabolism, thus reducing the absolute bioavailability of estrogen after oral administration to about 5% of the dose. Maximum concentrations of about 22 pg/ml were generally reached 6–8 h after single oral administration of Angeliq containing 0.5 or 1 mg E2, respectively. The intake of food had no influence on the bioavailability of E2 as compared to drug intake on an empty stomach.

- **Distribution**

Following oral administration of Angeliq only gradually changing serum levels of E2 are observed within an administration interval of 24 hours. Because of the large circulating pool of estrogen sulfates and glucuronides on the one hand and the enterohepatic recirculation on the other hand, the terminal half-life of E2 represents a composite parameter that is dependent on all of these processes and is in the range of about 13–20 h after oral administration.

Estradiol is bound non-specifically to serum albumin and specifically to SHBG. Only about 1–2 % of the circulating E2 is present as free steroid, 40–45 % is bound to SHBG. The apparent volume of distribution of E2 after single intravenous administration is about 1 l/kg.

- **Metabolism**

Estradiol is rapidly metabolized, and besides estrone and estrone sulfate, a large number of other metabolites and conjugates are formed. Estrone and estriol are known as pharmacologically active metabolites of E2; only estrone occurs in relevant concentrations in plasma. Estrone reaches about 6-fold higher serum levels than E2. The serum levels of the estrone conjugates are about 26 times higher than the corresponding concentrations of free estrone.

- **Elimination**

The metabolic clearance has been found to be about 30 ml/min/kg. The metabolites of E2 are excreted via urine and bile with a half-life of about 1 day.

- **Steady-state conditions**

Following repeated daily administration of Angeliq, E2 concentrations reached a steady-state after about five days. Serum E2 levels accumulate approx. 2-fold. Orally administered E2 induces the formation of SHBG which influences the distribution with respect to the serum proteins, causing an increase of the SHBG-bound fraction and a decrease in the albumin-bound and unbound fraction indicating non-linearity of the pharmacokinetics of E2 after ingestion of Angeliq. With a dosing interval of 24 hours, mean steady-state serum levels of E2 fluctuate in the range of 20-43 pg/ml following administration of Angeliq containing 0.5 or 1 mg E2, respectively. Pharmacokinetics of E2 are dose-proportional at doses of 1 and 2 mg.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special risks for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction. However, it should be born in mind that sex steroids can promote the growth of certain hormone-dependent tissues and tumors.

Animal toxicity studies for human risk estimation were performed for DRSP and, in certain cases, with DRSP in combination with ethinylestradiol. In laboratory animals, the observed effects were confined to those associated with the recognized pharmacological action of DRSP and oestrogens. In particular, reproduction toxicity studies revealed embryotoxic and foetotoxic effects in animals which are considered as species specific. At exposures to DRSP exceeding those of Angeliq, effects on sexual differentiation were observed in rat fetuses but not in monkeys.

Observational studies and the Women's Health Initiative (WHI) trial on conjugated equine estrogens (CEE) plus medroxyprogesterone acetate (MPA) suggest a reduction of colon cancer morbidity in postmenopausal women taking HRT. In the WHI trial on CEE mono-therapy a risk reduction was not observed. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.

Indications

Hormone replacement therapy (HRT) for the treatment of:

- Climacteric syndrome in postmenopausal women including vasomotor symptoms (such as hot flushes and sweating attacks), sleep disorders, depressed moods, nervousness and atrophic urogenital conditions caused by deficient endogenous estrogen production due to natural menopause, hypogonadism, castration or primary ovarian failure in women with an intact uterus
- Second line therapy for prevention of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of future fractures who are intolerant of, or contraindicated for, other medicinal products approved for the prevention of osteoporosis.

Dosage and method of administration

Method of administration

Oral use

Dosage regimen

➤ How to start Angeliq

Women who do not take estrogens or women who change from a continuous combination product may start treatment at any time.

Women changing from a continuous sequential or cyclic HRT should complete the current cycle of therapy before initiating Angeliq therapy.

➤ Dosage

Angeliq/Estradiol & Drospirenone/Film coated tablets/BEC 19802 CCDS#12

One tablet is taken daily.

➤ Administration

Each pack covers 28 days of treatment. Treatment is continuous, which means that the next pack follows immediately without a break.

The tablets are to be swallowed whole with some liquid irrespective of food intake.

The tablets should preferably be taken at the same time every day.

➤ Missed tablets

In case a tablet is forgotten, it should be taken as soon as possible. If more than 24 hours have elapsed, no extra tablet needs to be taken. If several tablets are forgotten, bleeding may occur.

Additional information on special populations

Pediatric patients

Angeliq is not indicated for use in children and adolescents.

Geriatric patients

In women aged 65 years or older see section Special warnings and precautions for use.

Patients with hepatic impairment

In women with mild hepatic impairment, DRSP is well tolerated (section 'Pharmacokinetic properties'). Angeliq is contraindicated in women with **presence or history of liver tumors and with moderate and severe hepatic disease** (see Contraindications). **For women with impaired liver function, close supervision is needed and in case of deterioration of markers of liver function, use of HRT should be stopped (see section Special warnings and precautions for use).**

Patients with renal impairment

In women with mild renal impairment, a slight increase of DRSP exposure was observed but is not expected to be of clinical relevance. Angeliq is contraindicated in women with moderate and severe renal disease (see Contraindications).

Contraindications

Hormone replacement therapy (HRT) should not be started in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear during HRT use, the product should be stopped immediately.

- Undiagnosed abnormal genital bleeding
- Known or suspected cancer of the breast
- Known or suspected premalignant conditions or malignancies, if sex steroid-influenced
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant)
- Moderate or severe hepatic disease
- Presence or history of moderate or severe renal disease as long as renal function values have not returned to normal
- Acute arterial thromboembolism (e.g. myocardial infarction, stroke)
- Active deep venous thrombosis, thromboembolic disorders, or a documented history of these conditions
- A high risk of venous or arterial thrombosis
- Severe hypertriglyceridemia
- Pregnancy or lactation (see section Pregnancy and lactation)
- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients

Special warnings and precautions for use

Angeliq cannot be used as a contraceptive

Before initiating therapy, all conditions/risk factors mentioned below should be considered when determining the individual benefit/risk of treatment for the patient.

During HRT use, therapy should be discontinued immediately in case a contraindication is discovered, as well as in the following situations:

- Migrainous or frequent and unusually severe headaches that occur for the first time or other symptoms that are possible prodroma of cerebrovascular occlusion.
- Recurrence of cholestatic jaundice or cholestatic pruritus which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids.
- Symptoms of a thrombotic event or suspicion thereof.

In the event of new onset or deterioration of the following conditions or risk factors, the individual benefit/risk analysis should be re-done, taking into consideration the possible necessity of discontinuing therapy.

The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be greater than a simple cumulative risk of the factors. HRT should not be prescribed in case of a negative risk-benefit assessment.

- Venous thromboembolism

Both randomized-controlled and epidemiological studies have suggested an increased relative risk (RR) of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Benefit/Risk should therefore be carefully weighed in consultation with the patient when prescribing HRT to women with a risk factor for VTE.

Generally recognized risk factors for VTE include a personal history, a family history (the occurrence of VTE in a direct relative at a relatively early age may indicate genetic disposition) and severe obesity. The risk of VTE also increases with age. There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.

The risk of VTE may be temporarily increased with prolonged immobilization, major elective or post-traumatic surgery, or major trauma. Depending on the nature of the event and the duration of the immobilization, consideration should be given to a temporary discontinuation of HRT.

- Arterial thromboembolism

Two large clinical trials with continuous combined conjugated equine estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA) showed a possible increased risk of coronary heart disease (CHD) in the first year of use and no benefit thereafter. One large clinical trial with CEE alone showed a potential reduction of CHD rates in women aged 50-59 and no overall benefit in the total study population. As a secondary outcome, in two large clinical trials with CEE alone or combined with MPA a 30-40% increased risk of stroke was found. It is uncertain whether these findings also extends to other HRT products or non-oral routes of administration.

- Gallbladder disease

Estrogens are known to increase the lithogenicity of the bile. Some women are predisposed to gallbladder disease during estrogen therapy.

- Dementia

There is limited evidence from clinical studies with CEE-containing preparations that hormonal treatment may increase the risk of probable dementia if initiated in women aged 65 or older. The risk may be decreased if treatment is initiated in the early menopause, as observed in other studies. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.

Tumors

- Breast cancer

Clinical and observational studies have reported an increased risk of having breast cancer diagnosed in women taking HRT for several years. The findings may be due to an earlier diagnosis, growth promoting effects on pre-existing tumors, or a combination of both.

Estimates for the overall relative risks of breast cancer diagnosis given in more than 50 epidemiological studies ranged in the majority of the studies between 1 and 2.

The relative risk increases with duration of treatment and may be lower or possibly neutral with estrogen-only products.

Two large randomized trials with CEE alone or continuously combined with MPA showed risk estimates of 0.77 (95% confidence interval (CI): 0.59-1.01) or 1.24 (95% CI: 1.01-1.54) after approximately 6 years of HRT use. It is unknown whether the increased risk also extends to other HRT products.

Similar increases in breast diagnosis are observed, e.g. with delay of natural menopause, alcohol intake or adiposity.

The excess risk **decreases** within a few years after stopping HRT.

HRT increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer in some cases.

- Ovarian Cancer

Ovarian cancer is less prevalent than breast cancer.

A meta-analysis from 52 epidemiological studies reported that the overall risk of being diagnosed with ovarian cancer is slightly increased for users of HRT compared to women who have never used HRT (prospective studies: RR 1.20, 95% CI 1.15-1.26; all studies combined: RR 1.14, 95% CI 1.10-1.19). In women currently using HRT the risk of ovarian cancer was further increased (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56).

These associations have not been shown in all studies including randomised controlled trials, e.g. the Women's Health Initiative (WHI).

Furthermore, an effect of duration of exposure has not been consistently shown, but the risk may be more relevant with long-term use (several years)

- Endometrial cancer

Prolonged exposure to unopposed estrogens increases the risk of development of endometrial hyperplasia or carcinoma. Studies have suggested that the appropriate addition of progestogens to the regimen eliminates this increase in risk. The addition of DRSP opposes the development of endometrial hyperplasia caused by estrogens.

- Liver tumors

In rare cases benign, and even more rarely, malignant liver tumors have been observed after the use of hormonal substances such as those contained in HRT products. In isolated cases, these tumors led to life-threatening intra-abdominal hemorrhage. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis, if severe upper abdominal pain, enlarged liver, or signs of intra-abdominal hemorrhage occur.

Other conditions

A general association between HRT use and development of clinical hypertension has not been established. Small increases in blood pressure have been reported in women taking HRT, clinically relevant increases are rare. However, if in individual cases a sustained clinically significant hypertension develops during the use of HRT then withdrawing the HRT may be considered.

Angeliq has the potential to lower blood pressure in women with elevated blood pressure. In normotensive women, relevant changes in blood pressure are not expected.

Potassium excretion capacity may be limited in patients with renal insufficiency. In a clinical study, DRSP intake did not show an effect on the serum potassium concentration in patients with mild or moderate renal impairment. A theoretical risk for hyperkalemia can be assumed only for patients whose pretreatment serum potassium is in the upper reference range, and who are additionally using potassium sparing drugs.

Non-severe disturbances of liver function, including hyperbilirubinemias such as Dubin-Johnson syndrome or Rotor syndrome, need close supervision and liver function should be checked periodically. In case of deterioration of markers of liver function, use of HRT should be stopped.

Women with moderately elevated levels of triglycerides need special surveillance. HRT in these women may be associated with a further increase in triglyceride levels bearing the risk of acute pancreatitis.

Although HRT may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is generally no need to alter the therapeutic regimen in diabetics using HRT. However, diabetic women should be carefully monitored while taking HRT.

Certain patients may develop undesirable manifestations of estrogenic stimulation under HRT such as abnormal uterine bleeding. Frequent or persistent abnormal uterine bleeding during treatment is an indication for endometrial assessment.

Uterine fibroids (myomas) may increase in size under the influence of estrogens. If this is observed, treatment should be discontinued.

Should endometriosis be reactivated under treatment, discontinuation of therapy is recommended.

Close medical supervision (including periodic measurement of prolactin levels) is necessary if the patient suffers from prolactinoma.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking HRT.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with HRT use. Although the evidence of an association with HRT use is inconclusive, women with these conditions and treated with HRT should be carefully monitored.

Epilepsy
Benign breast disease
Asthma
Migraine
Porphyria
Otosclerosis
Systemic lupus erythematosus
Chorea minor

In women with hereditary angioedema, exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Medical Examination/consultation

A complete medical history should be taken and a physical examination should be conducted prior to the initiation or reinstitution of HRT, guided by the contraindications (section 'Contraindication') and warnings (section 'Special warnings and precautions for use') and should be repeated periodically. The frequency and nature of these examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman, but should generally include pelvic organs, including routine cervical cytology, abdomen, breasts and blood pressure.

Pregnancy and lactation

Angeliq must not be used during pregnancy and lactation (see section Contraindications).

Pregnancy

If pregnancy occurs during medication with Angeliq, treatment must be discontinued immediately. No clinical data on exposed pregnancies are available for Angeliq. Animal studies have shown adverse effects during pregnancy and lactation (see section Preclinical safety data). The potential risk for humans is unknown. The results of epidemiological studies to date have not indicated a teratogenic effect when pregnant women were inadvertently exposed to estrogen/progestogen combinations.

Lactation

Small amounts of DRSP are excreted with the milk.

Overdose

In clinical studies in male volunteers doses up to 100 mg of DRSP were well tolerated. Based on general experience with combined oral contraceptives, symptoms that may possibly occur are nausea and vomiting and—in young girls and some women—vaginal bleeding. There is no specific antidote and treatment should be symptomatic.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions

Effects of other medicinal products on Angeliq

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to changes in the uterine bleeding profile and/or reduction of the therapeutic effect. Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks. After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Substances increasing the clearance of sex hormones (diminished efficacy by enzyme-induction), e.g.:

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort.

Substances with variable effects on the clearance of sex hormones.:

When co-administered with *sex hormones*, many HIV/HCV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of estrogen or progestin or both. These changes may be clinically relevant in some cases.

Substances decreasing the clearance of sex hormones (enzyme inhibitors)

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the progestin or the estrogen or both.

In a multiple dose study with a drospirenone (3 mg/day) / estradiol (1.5 mg/day) combination, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole for 10 days increased the AUC(0-24h) of drospirenone 2.30-fold (90%CI: 2.08, 2.54). No change was observed for estradiol, although the AUC(0-24h) of its less potent metabolite estrone increased 1.39-fold (90%CI: 1.27, 1.52).

Interaction with alcohol

Acute alcohol ingestion during use of HRT may lead to elevations of circulating E2 levels.

Effect of Angeliq on other medicinal products

In vitro, drospirenone is capable to inhibit weakly to moderately the cytochrome P450 enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Based on *in vivo* interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin, or midazolam as marker substrates, a clinically relevant interaction of DRSP at doses of 3 mg with the cytochrome P450 enzyme mediated metabolism of other drugs is unlikely.

- Pharmacodynamic interaction with antihypertensive medications and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

Hypertensive women treated with Angeliq and antihypertensive medications, e.g. ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and hydrochlorothiazide may experience an additional decrease in blood pressure.

Combined use of Angeliq and NSAIDs or antihypertensive medications is unlikely to increase serum potassium. Concomitant use of these three types of medications together may cause a small increase in serum potassium, more pronounced in diabetic women.

Other forms of interaction

- Laboratory tests

The use of sex steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g. sex hormone binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the reference range. Glucose tolerance was not compromised by the use of Angeliq.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of Angeliq.

Undesirable effects

Summary of safety profile

Serious undesirable effects associated with the use of hormone replacement therapy are also mentioned in section Special warnings and precautions for use.

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) with Angeliq are breast pain, female genital tract bleeding and gastrointestinal and abdominal pains. They occur in $\geq 6\%$ of users.

Bleeding irregularities usually subside during continued treatment. The frequency of bleeding decreases with the duration of treatment.

Serious adverse reactions are arterial and venous thromboembolic events as well as breast cancer.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported in clinical trials with Angeliq are summarized in the tables below. The adverse reactions in Table Angeliq (1 mg E2) were recorded in 13 phase 2 and phase 3 clinical studies with Angeliq (1 mg E2/ 0.5 mg DRSP; 1 mg E2/ 1 mg DRSP; 1 mg E2/ 2 mg DRSP; 1 mg E2/ 3 mg DRSP; N=2842=100%).

Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$).

Table:

	Angeliq		
System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Psychiatric disorders		Emotional lability	
Nervous system disorders		Migraine	
Vascular disorders			Venous and arterial thromboembolic events*
Gastrointestinal disorders		Gastrointestinal and abdominal pains	
Reproductive system and breast disorders	Breast pain*** Female genital tract bleeding	Cervical polyp	Breast cancer**

Adverse events in clinical studies were coded using the MedDRA dictionary. Different MedDRA terms representing the same medical phenomenon have been grouped together as single adverse reactions to avoid diluting or obscuring the true effect.

* Evidence for relatedness and estimated frequency derived from epidemiological studies with Angeliq (EURAS HRT).

- 'Venous and arterial thromboembolic events' summarizes the following Medical Labeling Groupings:
 Peripheral deep venous occlusion, thrombosis and embolism/pulmonary vascular occlusion, thrombosis, embolism and infarction/myocardial infarction/cerebral infarction and stroke not specified as hemorrhagic
- ** Evidence for relatedness derived from post-marketing experience; frequency estimation derived from clinical studies with Angeliq.
- *** Including breast discomfort

For venous and arterial thromboembolic events, breast cancer and migraine see also sections Contraindications, Special warnings and precautions for use.

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions with very low frequency or with delayed onset of symptoms which are considered to be related to the group of continuous combined products for hormone replacement therapy are listed below (see also section Special warnings and precautions for use):

Tumors

- Liver tumors (benign and malignant)
- Sex-steroid influenced malignancies and pre-malignant conditions (if such a condition is known, this constitutes a contraindication for the use of Angeliq)
- Estrogen-only and combined estrogen-progestin HRT has been associated with a slightly increased risk of ovarian cancer in epidemiological studies. The risk may be more relevant with long-term use (several years) (see section "Special warnings and precautions for use").

Other conditions

- Gallbladder disease (estrogens are known to increase the lithogenicity of the bile)
- Dementia (there is limited evidence from clinical studies with conjugated equine estradiol-containing preparations that hormonal treatment may increase the risk of probable dementia if initiated in women aged 65 years or older. The risk may be decreased if treatment is initiated in the early menopause, as observed in other studies. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.)
- Endometrial cancer (studies have suggested that the appropriate addition of progestogens eliminates the increase in risk resulting from the use of unopposed estrogen)
- Hypertension (Angeliq has the potential to lower blood pressure in women with elevated blood pressure)
- Disturbances of liver function
- Hypertriglyceridemia (increased risk of pancreatitis when using HRT)
- Changes in glucose tolerance or effect on peripheral insulin resistance
- Increase in size of uterine fibroids
- Reactivation of endometriosis
- Prolactinoma (risk of aggravation of hyperprolactinaemia or induction of tumor growth)
- Chloasma
- Jaundice and/or pruritus related to cholestasis
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with HRT use is not conclusive: epilepsy; benign breast disease; asthma; porphyria; systemic lupus erythematosus; otosclerosis; chorea minor
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema
- Hypersensitivity (incl. symptoms such as rash and urticaria)

Storage

Store all drugs properly and keep them out of reach of children
Do not store above 30 °C

Presentation

Box, 1 blister @ 28 tablets

Reg. No.: XXXXX

Harus dengan resep dokter

Manufactured by:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Germany
Packed & released by Bayer AG, Berlin-Germany

Imported by:
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia

**ANGELIQ®****Tablet Salut Selaput**

Informasi penting, bacalah secara seksama!

Komposisi

Setiap tablet salut selaput warna merah mengandung: Estradiol (E2) 1 mg (sebagai estradiol hemihidrat) dan Drospirenon (DRSP) 2 mg

Bentuk sediaan

Tablet salut selaput

Sifat-sifat**Sifat-sifat farmakologis****Estradiol**

Angeliq mengandung 17 β -estradiol sintesis, yang secara kimia dan biologis sama seperti E2 endogen manusia. Angeliq menggantikan kehilangan produksi estrogen pada wanita menopause, dan meredakan gejala-gejala menopause. Estrogen mencegah kerapuhan tulang pasca menopause atau pasca-ovariectomi.

Drospirenon

Drospirenon adalah suatu progestagen sintetik. Estrogen mendorong pertumbuhan endometrium, sebaliknya estrogen meningkatkan risiko hiperplasia dan kanker endometrium. Penambahan progestagen dapat mengurangi, tetapi tidak menghilangkan risiko hiperplasia endometrium pada wanita menopause.

Drospirenon memperlihatkan aktivitas antagonis aldosterone sehingga terlihat peningkatan ekskresi natrium dan air. Efek penurunan tekanan darah lebih menonjol dengan DRSP dosis lebih tinggi pada wanita hipertensi. Pasien hipertensi yang diobati dengan Angeliq selama 8 minggu menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik/diastolik yang signifikan (*office cuff* vs. *baseline* -12/-9 mm Hg, vs. plasebo -3/-4 mm Hg; pengukuran tekanan darah ambulatori 24 jam vs *baseline* -5/-3 mm Hg vs. plasebo -3/-2 mm Hg). Efek ini terlihat dalam 2 minggu dengan efek maksimum tercapai dalam 6 minggu setelah terapi.

Tabel: Rata-rata Penyesuaian Tekanan Darah Sistolik/Diastolik Dibanding <i>Baseline</i> (mm Hg)						
	Angeliq-1 mg E2 / 2 mg DRSP pd Minggu 8		Angeliq-1 mg E2 / 3 mg DRSP pd Minggu 8		Angeliq-1 mg E2 / 3 mg DRSP pd Minggu 12	
	Office cuff	PTDA	Office cuff	PTDA	Office cuff	PTDA
Perubahan dari <i>baseline</i>	-12/-9	-5/-3	-14/-9	-6/-4	-14/-8	-8/-4
Observasi penurunan koreksi untuk efek plasebo	-3/-4	-3/-2	-5/-4	-5/-3	-7/-4	-7/-3

PTDA = Pengukuran Tekanan Darah Ambulatori 24 jam

Wanita normotensif tidak mengalami perubahan tekanan darah yang relevan. Pada studi hewan, DRSP tidak mempunyai aktivitas estrogenik, glukokortikoid maupun antiglukokortikoid.

Informasi uji klinis:

- Mengatasi gejala defisiensi estrogen dan pola pendarahan. Pengurangan gejala-gejala menopause tercapai dalam beberapa minggu pertama pengobatan.

Amenorea terlihat pada 73% wanita dalam 10–12 bulan pengobatan. Perdarahan “break through” dan/atau bercak terjadi pada 59% wanita dalam tiga bulan pertama pengobatan dan pada 27% wanita dalam 10–12 bulan pengobatan.

- Pencegahan osteoporosis

Defisiensi estrogen saat menopause meningkatkan pergantian tulang dan mengurangi masa tulang. Karena itu pencegahan

osteoporosis sebaiknya dimulai secepat mungkin setelah onset menopause pada wanita dengan peningkatan risiko fraktur karena osteoporosis. Efek estrogen terhadap densitas mineral tulang tergantung besaran dosis. Proteksi tampaknya efektif selama pengobatan diteruskan.

Setelah diobati 2 tahun dengan Angeliq, peningkatan densitas mineral tulang (*Bone mineral density/BMD*) panggul sebesar $3,96 \pm 3,15\%$ (rata-rata $\pm$ SD) pada pasien osteopenik dan $2,78 \pm 1,89\%$ (rata-rata $\pm$ SD) pada pasien non-osteopenik.

Persentase wanita yang *BMD*-nya di zona panggul bertahan atau meningkat selama pengobatan adalah 94,4% pada pasien osteopenik dan 96,4% pada pasien non-osteopenik. Angeliq juga

mempengaruhi *BMD* spina lumbal. Peningkatan setelah 2 tahun adalah $5,61 \pm 3,34\%$ (rata-rata $\pm$ SD) pada pasien osteopenik dan $4,92 \pm 3,02\%$ (rata-rata $\pm$ SD) pada pasien non-osteopenik.

Persentase osteopenik wanita yang *BMD*-nya di zona lumbal bertahan atau meningkat selama pengobatan adalah 100% pada pasien osteopenik dan 96,4% pada pasien non-osteopenik.

Sifat-sifat farmakokinetik

Drospirenon

- Absorpsi

Setelah pemberian oral, DRSP diserap secara cepat dan lengkap. Pada pemberian tunggal, kadar puncak serum sekitar 21,9 ng/ml tercapai dalam 1 jam setelah pemberian. Pada pemberian berulang, kadar steady-state maksimal 35,9 ng/ml tercapai setelah 10 hari. Bioavailabilitas absolut sekitar 78-85%. Pemberian Bersama makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas.

- Distribusi

Setelah pemberian oral, kadar serum DRSP berkurang dalam dua fase yang ditandai dengan rata-rata waktu paruh terminal sekitar 35–39 jam. Drospirenon terikat dengan serum albumin dan tidak terikat dengan dengan ikatan globulin-seks hormon (IGSH) maupun ikatan globulin-kortikoid (IGK). Hanya 3–5% dari total kadar serum obat yang terdapat sebagai steroid bebas. Volume distribusi DRSP rata-rata adalah 3,7– 4,2 l/kg.

- Metabolisme

Drospirenon dimetabolisme secara ekstensif setelah pemberian oral. Metabolit utama dalam plasma adalah bentuk asam dari DRSP, diperoleh melalui pembukaan cincin lakton dan 4,5-dihidrodrospirenon- 3-sulfat, dibentuk oleh reduksi dan sulfatase berikutnya. Drospirenon juga dimetabolisme oksidatif yang dikatalisis oleh CYP3A4. Studi in vitro dan studi klinis tidak menunjukkan efek inhibisi DRSP terhadap enzim CYP setelah pemberian Angeliq.

- Eliminasi

Kecepatan klirens metabolik DRSP dalam serum 1,2–1,5 ml/min/kg, menunjukkan variabilitas intersubjek sekitar 25%. Drospirenon hanya sedikit diekskresi dalam bentuk utuh. Metabolit-metabolit DRSP diekskresi melalui urin dan tinja dengan rasio ekskresi sekitar 1,2-1,4. Waktu paruh metabolit yang diekskresi melalui urin dan tinja sekitar 40 jam.

- Kondisi steady-state dan linearitas

Setelah pemberian oral Angeliq setiap hari, kadar DRSP mencapai steady-state setelah sekitar 10 hari. Kadar serum DRSP berakumulasi dengan faktor sekitar 2-3 sebagai konsekuensi dari waktu paruh terminal dan interval dosis. Pada steady-state, rata-rata kadar serum DRSP berfluktuasi dalam kisaran 14–36 ng/ml setelah pemberian Angeliq. Farmakokinetik DRSP tergantung dengan dosis sekitar 1-4 mg.

Estradiol

- Absorpsi

Setelah pemberian oral, E2 diabsorpsi secara cepat dan lengkap. Selama absorpsi dan melintas dihati pada fase pertama, E2 mengalami metabolisme secara ekstensif, sehingga mengurangi bioavailabilitas dari estrogen setelah pemberian oral hingga sekitar 5% dari dosis. Kadar maksimum sekitar 22 pg/ml yang umumnya dicapai dalam 6-8 jam setelah pemberian Angeliq oral yang mengandung 0,5 atau 1 mg E2. Pemberian bersama makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas E2 dibanding pemberian obat dalam kondisi lambung kosong.

- Distribusi

Setelah pemberian oral Angeliq, perubahan kadar serum E2 diamati secara bertahap dalam interval pemberian selama 24 jam. Karena di satu sisi banyak estrogen sulfat dan glukuronida dalam sirkulasi dan di sisi lain terjadi resirkulasi enterohepatik, waktu paruh E2 mencerminkan parameter komposit yang tergantung pada semua proses ini dalam rentang sekitar 13–20 jam setelah pemberian oral. Estradiol terikat secara non-spesifik dengan serum albumin dan secara spesifik dengan IGSH. Hanya sekitar 1-2% dari sirkulasi E2 terdapat sebagai steroid bebas, 40–45% terikat dengan IGSH. Volume distribusi E2 setelah satu kali pemberian intravena sekitar 1 l/kg.

- Metabolisme

Estradiol dengan cepat dimetabolisme, dan selain estron dan estron sulfat, membentuk sejumlah besar metabolit dan konjugat lain. Secara farmakologis, estron dan estriol dikenal sebagai metabolit aktif dari E2; tetapi hanya estron yang terbentuk dalam kadar relevan di dalam plasma. Kadar serum estron tercapai sekitar 6 kali lebih tinggi dibanding kadar E2. Kadar serum konjugat estron sekitar 26 kali lebih tinggi dibanding kadar estron bebas.

- Eliminasi

Klirens metabolik diketahui sekitar 30 ml/min/kg. Metabolit dari estradiol diekskresi melalui urin dan empedu dengan waktu paruh sekitar 1 hari.

Kondisi *steady-state*

Setelah pemberian berulang Angeliq setiap hari, kadar E2 mencapai *steady-state* setelah sekitar lima hari. Kadar serum E2 berakumulasi sekitar 2 kali lipat. Pemberian E2 oral memicu pembentukan ISGH yang mempengaruhi distribusi serum protein, menyebabkan peningkatan fraksi terikat IGSH serta mengurangi ikatan albumin dan fraksi tak terikat, yang menandakan non-linearitas dari farmakokinetik E2 setelah pemberian Angeliq. Dengan interval dosis 24 jam, rata-rata kadar serum *steady-state* E2 berfluktuasi dalam kisaran 20–43 pg/ml setelah pemberian Angeliq yang mengandung 0,5 atau 1 mg E2. Farmakokinetik E2 tergantung dosis pada 1 dan 2 mg.

Data keamanan preklinis

Berdasarkan studi konvensional toksisitas dosis berulang, genotoksitas, potensi karsinogenik dan toksisitas bagi reproduksi, tidak menunjukkan risiko khusus bagi manusia pada data non-klinis. Tetapi perlu diingat bahwa hormon seks steroid dapat menyebabkan pertumbuhan jaringan dan tumor tertentu yang tergantung pada hormon.

Studi toksisitas hewan untuk estimasi risiko manusia dilakukan untuk DRSP, dan pada kasus tertentu juga pada kombinasi DRSP dengan etinilestradiol. Pada hewan percobaan, efek yang terlihat terbatas pada hal-hal yang terkait dengan efek farmakologis dari DRSP dan estrogen. Studi toksisitas reproduksi secara khusus memperlihatkan efek embriotoksik dan fetotoksik pada hewan yang dianggap sebagai spesies spesifik. Pada paparan DRSP yang melebihi paparan Angeliq, terlihat efek terhadap diferensiasi seksual pada janin tikus, tetapi tidak terlihat pada janin monyet.

Studi observasional dan studi *Women's Health Initiative* (WHI) pada kombinasi konjugasi estrogen (KEE) plus medroksi-progesteron asetat (MPA) menunjukkan penurunan morbiditas kanker kolon pada wanita postmenopause yang mendapat TSH. Dalam studi WHI tentang monoterapi KEE, penurunan risiko ini tidak terlihat. Tidak diketahui apakah temuan ini juga terlihat pada produk-produk TSH lain.

Indikasi

Terapi sulih hormon (TSH) untuk pengobatan:

- Sindroma klimakterik pada wanita postmenopause mencakup gejala-gejala vasomotor (seperti muka kemerahan dan berkeringat), gangguan tidur, depresi emosional, gelisah dan kelainan atrofi urogenital yang disebabkan oleh defisiensi produksi estrogen endogen karena menopause alami, hipogonadisme, kastrasi atau kelainan ovarium primer dengan uterus normal.
- Terapi lini kedua untuk pencegahan osteoporosis pada wanita postmenopause dengan risiko tinggi mengalami fraktur yang tidak toleran, atau dikontraindikasikan, untuk obat-obat lain yang disetujui untuk mencegah osteoporosis.

Dosis dan cara pemberian

Cara Pemberian

Secara oral

Aturan dosis

- Cara mulai menggunakan Angeliq

Wanita yang tidak mendapat estrogen atau berpindah dari obat kombinasi kontinu, dapat mulai pengobatan setiap saat.

Wanita yang berpindah dari sekuensial kontinu atau TSH siklik harus menyelesaikan siklus terapi tersebut sebelum mulai terapi Angeliq.

- Dosis

Satu tablet setiap hari.

- Pemberian

Setiap kemasan berisi tablet untuk 28 hari pengobatan. Obat harus diminum setiap hari, sehingga kemasan berikutnya dimulai setelah kemasan sebelumnya habis tanpa berhenti. Tablet ditelan dengan sedikit air, tanpa tergantung asupan makanan. Tablet harus diminum pada waktu yang sama setiap hari.

- Lupa minum tablet

Jika lupa, tablet harus segera diminum. Jika sudah lebih dari 24 jam, tidak perlu minum tablet tambahan. Jika lupa minum beberapa tablet, perdarahan dapat terjadi.

Informasi tambahan untuk populasi khusus

Anak-anak dan remaja

Angeliq tidak diperuntukkan untuk anak-anak dan remaja.

Pasien geriatri

Pada pasien wanita berusia 65 tahun atau lebih, lihat bagian Peringatan dan perhatian khusus penggunaan.

Pasien dengan gangguan hati

Angeliq/Estradiol & Drospirenone/Film coated tablets/BEC 19802 CCDS#12

Pada wanita dengan gangguan hati ringan, DSRP ditoleransi dengan baik (bagian 'Sifat-sifat Farmakokinetik'). Angeliq dikontraindikasikan pada wanita dengan **adanya atau riwayat tumor hati dengan** penyakit hati yang sedang dan parah (lihat Kontraindikasi). **Untuk wanita dengan gangguan fungsi hati, pengawasan ketat diperlukan dan dalam kasus penurunan penanda fungsi hati, penggunaan HRT harus dihentikan (lihat Peringatan dan perhatian khusus penggunaan).**

Pasien dengan gangguan ginjal

Pada wanita dengan gangguan ginjal ringan, paparan DSRP terlihat sedikit meningkat, tetapi keterkaitan secara klinis tidak diharapkan. Angeliq dikontraindikasikan pada wanita dengan gangguan ginjal sedang dan parah (lihat bagian 'Kontraindikasi').

Kontraindikasi

Terapi sulih hormon (TSH) tidak boleh digunakan jika ada kondisi-kondisi dibawah ini. Bila kondisi tersebut timbul selama penggunaan TSH, obat harus segera dihentikan.

- Perdarahan genitalia abnormal yang tidak terdiagnosa
- Diketahui atau diduga kanker payudara
- Diketahui atau diduga kondisi premalignansi atau malignansi, yang dipengaruhi hormon seks
- Ada atau riwayat tumor hati (jinak maupun ganas)
- Penyakit hati yang sedang atau parah
- Ada atau riwayat penyakit ginjal yang sedang atau parah selama fungsi ginjal belum kembali normal
- Tromboemboli arterial akut (mis. infark miokard, stroke)
- Trombosis vena dalam aktif, gangguan tromboembolik atau riwayat dengan kondisi tersebut
- Risiko tinggi trombosis vena atau arteri
- Hipertrigliseridemia yang parah
- Kehamilan atau menyusui (lihat bagian "Kehamilan dan menyusui")
- Hipersensitif terhadap zat aktif atau zat tambahan lainnya

Peringatan dan perhatian khusus penggunaan

Angeliq tidak boleh digunakan sebagai kontrasepsi.

Sebelum memulai terapi, semua kondisi/faktor-faktor risiko yang disebutkan di bawah harus dipertimbangkan dalam menentukan manfaat/risiko pengobatan bagi pasien.

Selama penggunaan TSH, terapi harus segera dihentikan bila ditemukan kontraindikasi atau situasi-situasi berikut ini:

- Migrain atau sakit kepala berat tidak biasa yang terjadi untuk pertama kalinya atau gejala-gejala lain yang mungkin prodromal dari oklusi serebrovaskular.
- Kekambuhan ikterus kolestatik atau pruritus kolestatik yang terjadi pada trimester pertama kehamilan atau penggunaan hormon seks steroid sebelumnya.
- Adanya gejala atau diduga mempunyai kasus trombotik.

Dalam hal onset baru atau perburukan kondisi-kondisi atau factor-faktor risiko berikut, manfaat/risiko seseorang harus dianalisis ulang dengan mempertimbangkan kemungkinan menghentikan terapi. Potensi peningkatan risiko trombosis yang sinergis harus dipertimbangkan pada pasien wanita yang memiliki kombinasi faktor risiko atau memperlihatkan keparahan yang lebih besar dari faktor risiko individu. Peningkatan risiko tersebut mungkin bisa lebih besar dibandingkan faktor risiko kumulatif sederhana. HRT tidak boleh diresepkan pada kasus pengkajian manfaat risiko yang negatif.

- Tromboembolisme vena

Studi acak terkontrol dan studi epidemiologi memperlihatkan peningkatan risiko relative (RR) tromboembolisme vena (VTE) mis. trombosis vena dalam atau emboli paru. Karena itu manfaat/risiko harus dinilai secara hati-hati dalam meresepkan TSH pada wanita dengan faktor risiko VTE.

Faktor-faktor risiko VTE yang sudah diketahui adalah riwayat pribadi, riwayat keluarga (terjadinya VTE pada keluarga langsung dalam usia relatif muda menandakan disposisi genetik) dan obesitas berat. Risiko VTE juga meningkat bersama umur. Belum ada konsensus tentang kemungkinan peranan vena varikosa pada VTE.

Risiko VTE bisa meningkat untuk sementara pada immobilisasi lama, operasi elektif mayor atau operasi post-traumatik atau trauma berat. Tergantung sifat kasus dan lamanya immobilisasi, pertimbangkan menghentikan TSH untuk sementara.

- Tromboembolisme arteri

Dua studi klinis besar dengan kombinasi konjugasi estrogen (KEE) kontinu dan medroksi progesteron asetat (MPA) menunjukkan kemungkinan risiko penyakit jantung koroner (PJK) pada tahun pertama penggunaan dan kemudian tidak meningkat lagi. Satu studi klinis besar dengan KEE saja menunjukkan kemungkinan penurunan PJK pada wanita usia 50–59 dan tidak ada manfaat secara keseluruhan pada total populasi studi. Sebagai hasil sekunder, dua studi klinis besar dengan KEE saja atau kombinasi dengan MPA, ditemukan peningkatan risiko stroke hingga 30–40%.

Belum dipastikan apakah temuan ini juga berlaku untuk produk-produk TSH lain atau jalur pemberian non-oral.

- Penyakit kandung empedu

Estrogen diketahui meningkatkan litogenisitas dari empedu. Beberapa wanita cenderung mengalami penyakit ini selama terapi estrogen.

- Demensia

Dari studi klinis dengan obat mengandung KEE tidak banyak bukti bahwa pengobatan hormonal dapat meningkatkan risiko demensia jika diberikan pada wanita usia 65 tahun atau lebih. Studi-studi lain menunjukkan bahwa risiko mungkin berkurang jika pengobatan diberikan pada awal menopause. Belum diketahui apakah temuan ini juga terlihat pada produk TSH lain.

Tumor

Kanker payudara

Studi-studi klinis dan observasional melaporkan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang diberi TSH selama beberapa tahun. Temuan ini mungkin disebabkan oleh diagnosa dini, efek mempermudah pertumbuhan tumor yang sudah ada, atau keduanya.

Perkiraan keseluruhan risiko relatif dari diagnosis kanker payudara yang didapat dalam lebih 50 dari studi epidemiologis berkisar antara 1 sampai 2. Risiko relatif meningkat dengan durasi pengobatan dan mungkin lebih rendah atau mungkin netral dengan produk-produk hanya estrogen.

Dua studi acak besar dengan KEE saja atau kombinasi dengan MPA kontinu menunjukkan estimasi risiko sekitar 0,77 (95% *Confidence interval* (CI): 0,59-1,01) atau 1,24 (95%CI: 1,01-1,54) setelah sekitar 6 tahun penggunaan TSH. Belum diketahui apakah temuan ini juga terlihat pada produk-produk TSH lain.

Peningkatan diagnosis kanker payudara juga terlihat, mis. Dengan menunda menopause alami, konsumsi alkohol, atau penumpukan jaringan lemak. Peningkatan risiko berkurang dalam beberapa tahun setelah TSH dihentikan.

TSH meningkatkan densitas bayangan mamografi yang mungkin mempengaruhi deteksi radiologis kanker payudara pada beberapa kasus.

Kanker ovarium

Kejadian kanker ovarium lebih sedikit dibandingkan kanker payudara.

Data meta analisis dari 52 studi epidemiologi yang dilaporkan menunjukkan bahwa risiko kanker ovarium yang didiagnosa sedikit meningkat pada pengguna TSH dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakan TSH (studi prospektif: RR 1,20; 95% CI 1,15-1,26; seluruh studi dikombinasi: RR 1,14; 95% CI 1,10-1,19). Risiko kanker ovarium meningkat pada wanita yang saat ini menggunakan TSH (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Keterkaitan hal ini belum ditunjukkan pada seluruh studi termasuk studi terkontrol acak, misal *Women's Health Initiative (WHI)*.

Selanjutnya, efek dari risiko tersebut terhadap durasi paparan penggunaan obat belum ditunjukkan secara konsisten, akan tetapi risiko tersebut mungkin lebih relevan dengan penggunaan jangka panjang (selama beberapa tahun).

Kanker endometrium.

Paparan yang lama dengan estrogen meningkatkan risiko perkembangan hiperplasia atau karsinoma endometrium. Studi menunjukkan bahwa penambahan progestogen dapat mengurangi peningkatan risiko ini. Penambahan DRSP menghambat perkembangan hiperplasia endometrium yang disebabkan oleh estrogen.

Tumor hati

Kasus tumor hati jinak yang jarang, lebih jarang lagi tumor hati ganas, terlihat setelah pemberian zat-zat hormonal seperti yang terdapat dalam produk-produk TSH. Pada kasus tertentu, tumor-tumor tersebut menyebabkan perdarahan intra-abdomen yang mengancam jiwa. Tumor hati perlu dipertimbangkan dalam diagnosis banding, nyeri abdomen atas yang hebat, pembesaran hati, atau terjadi tanda-tanda perdarahan intra-abdomen.

Kondisi-kondisi lain

Kaitan antara pemakaian TSH dan terjadinya hipertensi belum pernah dibuktikan. Sedikit peningkatan tekanan darah pernah dilaporkan pada wanita yang mendapat TSH, tetapi peningkatan secara klinis relevan jarang dilaporkan. Tetapi jika terjadi hipertensi yang secara klinis signifikan sewaktu menggunakan TSH, pertimbangkan untuk menghentikan TSH.

Angiotensin berpotensi menurunkan tekanan darah pada wanita dengan tekanan darah tinggi. Pada wanita normotensif, diharapkan tidak terjadi perubahan tekanan darah yang relevan. Kapasitas ekskresi kalium menjadi berkurang pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Dalam suatu studi klinis, konsumsi DRSP tidak mempengaruhi kadar serum kalium pada pasien dengan gangguan ginjal ringan atau sedang. Risiko teoritis untuk hiperkalemia hanya dapat diduga pada pasien dengan serum kalium pra-terapi berada dalam batas atas normal dan yang mendapat tambahan obat hemat kalium.

Gangguan fungsi hati yang tidak berat, termasuk hyperbilirubinemia seperti sindroma Dubin-Johnson atau sindroma Rotor, harus diawasi secara ketat dan fungsi hati diperiksa secara berkala. Jika pertanda fungsi hati memburuk, penggunaan TSH harus dihentikan.

Wanita dengan peningkatan kadar trigliserida sedang perlu diawasi secara khusus. TSH pada wanita-wanita tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida lebih lanjut dengan risiko pankreatitis akut.

Meski TSH dapat mempengaruhi resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, regimen terapi biasanya tidak perlu diubah pada pasien diabetes yang menggunakan TSH. Tetapi wanita diabetic harus dimonitor secara ketat jika menggunakan TSH. Beberapa pasien bisa mengalami manifestasi tak menyenangkan dari stimulasi estrogen akibat TSH seperti perdarahan uterus abnormal. Perdarahan uterus abnormal yang sering atau persisten selama pengobatan menjadi indikasi untuk mengevaluasi endometrium.

Fibroid uterus (mioma) dapat membesar di bawah pengaruh estrogen. Bila ini terjadi, obat harus dihentikan. Jika terjadi reaktivasi endometriosis selama pengobatan, sebaiknya obat dihentikan. Pengawasan pengobatan yang ketat (termasuk pengukuran kadar prolaktin secara berkala) perlu dilakukan pada pasien yang memiliki prolaktinoma. Kloasma kadang-kadang dapat terjadi terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Wanita yang cenderung mengalami kloasma harus menghindari paparan sinar matahari atau sinar ultraviolet ketika menggunakan TSH.

Kondisi-kondisi berikut pernah dilaporkan terjadi atau memburuk pada penggunaan TSH. Meski bukti tentang kaitannya dengan penggunaan TSH tidak konklusif, wanita dengan kondisi tersebut yang diobati dengan TSH harus dimonitor secara ketat.

Epilepsi

Kelainan payudara jinak

Asma

Migrain

Porfiri

Otosklerosis

Lupus eritematosus sistemik

Chorea minor

Pada wanita dengan angioedema herediter, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema.

Konsultasi/Pemeriksaan Medis

Anamnesis medis lengkap harus diambil dan pemeriksaan fisik harus dilakukan sebelum memulai atau mengulang kembali pemberian TSH, dipandu oleh kontraindikasi (bagian 'Kontraindikasi') dan peringatan (bagian 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan') serta diulang secara berkala. Frekuensi dan sifat pemeriksaan harus didasarkan pada panduan praktek yang berlaku dan disesuaikan untuk setiap individu, tetapi harus mencakup organ-organ panggul, termasuk sitologi serviks rutin, abdomen, payudara dan tekanan darah.

Kehamilan dan laktasi

Angeliq tidak boleh digunakan selama kehamilan dan laktasi (lihat bagian Kontraindikasi).

Kehamilan

Jika terjadi kehamilan selama pemberian Angeliq, obat harus segera dihentikan. Tidak ada data klinis tentang terjadinya kehamilan untuk Angeliq. Studi-studi hewan memperlihatkan efek tak diinginkan selama kehamilan dan laktasi (lihat bagian Data keamanan preklinis). Potensi risiko bagi manusia tidak diketahui. Sampai saat ini studi-studi epidemiologi tidak menunjukkan efek teratogenik bila wanita hamil secara tidak sengaja terpapar dengan kombinasi estrogen/progestogen.

Laktasi

DRSP sedikit diekskresi ke dalam ASI.

Overdosis

Dalam studi klinis pada relawan pria dengan DRSP dosis hingga 100 mg ditoleransi dengan baik. Berdasarkan pengalaman dengan kontraseptif oral kombinasi, gejala yang dapat terjadi adalah mual dan muntah, dan pada wanita muda dan sebagian wanita terjadi perdarahan vagina. Tidak ada antidot spesifik; karena itu pengobatannya simptomatik.

Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain

Catatan: informasi peresepan pada penggunaan obat secara bersamaan harus dikonsultasikan terlebih dahulu untuk mengidentifikasi potensi interaksi.

Efek obat lain terhadap Angeliq

Interaksi dapat terjadi dengan obat-obatan yang menginduksi enzim mikrosomal yang dapat meningkatkan klirens hormon seks dan mungkin menyebabkan perubahan profil perdarahan rahim dan/atau penurunan efek terapeutik. Induksi enzim dapat diamati setelah beberapa hari pengobatan. Induksi enzim maksimal umumnya terlihat dalam beberapa minggu. Tetapi induksi enzim masih terdapat selama 4 minggu setelah obat dihentikan.

Zat-zat yang dapat meningkatkan klirens hormon seks (berkurangnya efikasi TSH melalui induksi enzim), seperti:

Penitoin, barbiturat, primidon, karbamazepin, rifampisin, dan juga mungkin oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin dan produk-produk mengandung St. John's wort.

Zat-zat yang memiliki efek pada klirens hormon seks seperti:

Ketika pemberian dengan TSH, beberapa inhibitor HIV/HCV protease dan inhibitor transkriptase reverse non-nukleosida dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin atau keduanya. Perubahan tersebut terkait secara klinis pada beberapa kasus.

Zat-zat yang dapat menurunkan klirens hormon seks (penghambat enzim):

Inhibitor yang kuat dan sedang CYP3A4 seperti antijamur golongan azole (mis. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolida (mis. Klaritromisin, eritromisin), diltiazem, dan jus jeruk bali dapat meningkatkan konsentrasi plasma progestin atau estrogen atau keduanya.

Pada studi dosis berganda kombinasi drospirenon (3 mg/hr) / estradiol (1,5 mg/hr), pemberian bersama inhibitor yang kuat CYP3A4 ketokonazol selama 10 hari meningkatkan AUC drospirenon (0-24 jam) sebesar 2,30 kali lipat (90%CI: 2,08; 2,54). Tidak ada perubahan estradiol yang diamati, meskipun AUC (0-24 jam) metabolit yang kurang kuat seperti estron meningkat 1,39 kali lipat (90%CI: 1,27; 1,52).

Interaksi dengan alkohol

Konsumsi alkohol akut selama penggunaan TSH dapat meningkatkan kadar E2 dalam sirkulasi.

Pengaruh Angeliq dengan obat lain

Secara *in vitro*, drospirenon dapat menghambat sitokrom P450 enzim CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 dan CYP3A4 secara lemah hingga sedang.

Berdasarkan studi interaksi *in vivo* pada relawan wanita yang minum omeprazol, simvastatin, atau midazolam sebagai substrat penanda, interaksi secara klinis yang relevan dari DRSP 3 mg dengan metabolisme obat lain dan dimediasi enzim sitokrom P450 tidak mungkin terjadi.

- Interaksi farmakodinamik dengan obat-obat antihipertensi dan obat anti-inflamasi non-steroid (*non-steroidal anti-inflammatory drugs/ NSAID*)

Wanita hipertensi yang diobati dengan Angeliq dan obat-obat antihipertensi, mis. ACE inhibitor, antagonis reseptor angiotensin II, dan hidroklorotiazid mungkin penurunan tekanan darahnya bertambah besar.

Penggunaan kombinasi Angeliq dan *NSAID* atau obat-obat antihipertensi tidak mungkin meningkatkan serum kalium.

Penggunaan ketiga jenis obat ini secara bersama-sama dapat sedikit meningkatkan serum kalium. Ini lebih menonjol pada wanita diabetik.

Interaksi lainnya

- Uji laboratorium

Penggunaan steroid seks dapat mempengaruhi hasil tes laboratorium tertentu, termasuk parameter-parameter biokimia dari hati, tiroid, adrenal dan fungsi ginjal, kadar plasma protein (sifat pembawa), mis. globulin terikat hormone seks dan fraksi lipid/lipoprotein, serta parameter-parameter koagulasi dan fibrinolisis.

Perubahan biasanya masih dalam rentang normal. Toleransi glukosa tidak terganggu oleh penggunaan Angeliq.

Efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin

Tidak terdapat studi yang mengamati efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin. Tidak ada pengaruh pada kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin yang terlihat pada pengguna Angeliq.

Efek yang tidak diinginkan

Ringkasan profil keamanan

Efek tak diinginkan yang terkait dengan penggunaan terapi sulih hormon juga disebutkan dalam bagian Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan.

Reaksi tidak diinginkan yang paling sering dilaporkan pada penggunaan Angeliq adalah nyeri pada payudara, perdarahan pada saluran kelamin wanita, dan nyeri pada saluran pencernaan dan rongga perut. Hal tersebut terjadi pada $\geq 6\%$ pengguna. Perdarahan yang tidak teratur biasanya hilang setelah pengobatan dilanjutkan. Frekuensi perdarahan akan berkurang selama durasi pengobatan.

Efek samping yang serius adalah tromboemboli arteri dan vena, serta kanker payudara.

Tabulasi ringkasan efek samping

Frekuensi ADR dilaporkan dalam uji klinis dengan Angeliq disimpulkan dalam tabel di bawah ini. Reaksi ADR pada tabel Angeliq (1 mg E2) dicatat dari 13 studi klinis fase 2 dan fase 3 dengan Angeliq (1 mg E2/0.5 mg DRSP; 1 mg E2/1 mg DRSP; 1 mg E2/2 mg DRSP; 1 mg E2/3 mg DRSP; N=2842=100%).

Dalam setiap pengelompokan frekuensi, ADR ditunjukkan dalam rangka penurunan tingkat keseriusan. Frekuensi yang didefinisikan adalah sangat sering ($\geq 1/10$), sering ($\geq 1/100$ dan $<1/10$), tidak sering ($\geq 1/1000$ dan $<1/100$) dan jarang ($\geq 1/10.000$ dan $<1/1000$).

Tabel:

	Angeliq
--	---------

Klasifikasi Sistem Organ	Sangat sering	Sering	Jarang
Gangguan Psikiatri		Emosi labil	
Gangguan sistem saraf		Migren	
Gangguan Vascular			Tromboembolik vena dan arteri*
Gangguan Pencernaan		Nyeri saluran pencernaan dan rongga perut	
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Nyeri payudara*** Perdarahan saluran kelenar wanita	Polip serviks	Kanker payudara**

Efek samping dalam studi klinis terdapat pada istilah MedDRA. Istilah MedDRA yang berbeda-beda merupakan fenomena medis yang sama yang dikelompokkan bersama sebagai reaksi samping tunggal untuk menghindari melemahkan atau menutupi efek yang sebenarnya.

* Bukti keterkaitan dan perkiraan frekuensi ditentukan dari studi epidemiologi dengan Angeliq (EURAS HRT)

Kejadian tromboembolik vena dan arteri seperti pada istilah kedokteran: oklusi vena perifer dalam, trombosis dan emboli/ oklusi vaskular paru, trombosis, emboli dan infark/infark miokard/infark serebral dan stroke yang tidak ditentukan sebagai hemoragik.

** Bukti keterkaitan ditentukan dari hasil paska pemasaran; perkiraan frekuensi ditentukan dari studi klinis Angeliq.

*** Termasuk ketidaknyamanan payudara

Untuk kejadian tromboemboli vena dan arteri, kanker payudara serta migrain dapat dilihat pula pada bagian 'Kontraindikasi', dan 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan'.

Deskripsi efek samping

Efek samping dengan frekuensi sangat rendah atau dengan waktu mulai gejala yang tertunda dianggap berkaitan dengan terapi sulih hormon kombinasi seperti yang tercantum dibawah ini (lihat pula pada 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').

Tumor

- Tumor hati (jinak dan ganas)
- Kondisi premalignansi dan malignansi yang dipengaruhi oleh hormon seks (jika kondisi tersebut diketahui, maka penggunaan Angeliq dikontraindikasikan)
- TSH yang mengandung estrogen dan kombinasi estrogenprogestin telah dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko kanker ovarium pada beberapa studi epidemiologi. Risiko tersebut mungkin lebih relevan dengan penggunaan jangka panjang (beberapa tahun) (lihat bagian 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').

Kondisi lainnya

- Penyakit kandung empedu (estrogen diketahui dapat meningkatkan litogenisitas empedu)
- Demensia (Terdapat bukti yang terbatas dari studi klinis mengenai sediaan yang mengandung estradiol yang terkonjugasi bahwa pengobatan dengan hormon dapat meningkatkan risiko demensia jika baru diberikan pada wanita berusia 65 tahun atau lebih. Risiko tersebut dapat dikurangi jika pengobatan dimulai pada awal menopause, seperti yang diteliti pada studi lainnya. Hal tersebut tidak diketahui apakah juga berlaku untuk produk HRT lainnya.)
- Kanker endometrium (studi menunjukkan bahwa penambahan progestogen yang tepat dapat menghilangkan risiko meningkat akibat dari penggunaan estrogen yang tidak terhalang).
- Hipertensi (Angeliq dapat menurunkan tekanan darah pada wanita yang memiliki tekanan darah yang tinggi).
- Gangguan fungsi hati
- Hipertrigliseridemia (peningkatan risiko pankreatitis ketika menggunakan HRT)
- Perubahan toleransi glukosa atau efek resisten insulin perifer
- Peningkatan ukuran fibroma uterus
- Reaktifasi endometriosis
- Prolaktinoma (risiko aggrasasi hiperprolaktinemia atau merangsang pertumbuhan tumor)
- Kloasma
- Penyakit kuning dan atau pruritus terkait dengan kolestasis
- Terjadinya atau menurunnya kondisi yang berkaitan dengan penggunaan HRT: epilepsi, penyakit payudara yang jinak, asma, porifiria, lupus eritematosus sistemik, otosklerosis, chorea minor
- Pada wanita dengan angioedema herediter estrogen eksogen dapat menyebabkan atau memperburuk gejala angioedema
- Hipersensitifitas (termasuk gejala seperti ruam, urtikaria)

Penyimpanan

Simpan semua obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.
Jangan disimpan di atas 30 °C

Kemasan

Box, 1 blister @ 28 tablet

Reg. No.: XXXXX

Harus dengan resep dokter

Diproduksioleh:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Jerman
dikemas & dirilis oleh Bayer AG, Berlin-Jerman

Diimpor oleh:
PT. Bayer Indonesia, Depok-Indonesia