

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Angeliq, 1 mg+ 2 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera: 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci półwodzianu estradiolu i 2 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza: 46 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwonawa, okrągła tabletki o wypukłych powierzchniach, z wytłoczonymi po jednej stronie literami DL, wpisanymi w regularny sześciokąt.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna Terapia Zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, obarczonych wysokim ryzykiem przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, stosowanych w zapobieganiu osteoporozie. (patrz punkt 4.4)

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kobiety, które dotąd nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą HTZ, mogą rozpocząć leczenie w dowolnym czasie. Kobiety dotychczas stosujące sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu poprzedniego cyklu.

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę. Każdy blister przeznaczony jest na 28 dni leczenia.

Podawanie

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, niezależnie od posiłków. Leczenie jest ciągłe, co oznacza, że nie stosuje się przerwy przed rozpoczęciem następnego opakowania. Zaleca się by tabletki

przyjmować codziennie o tej samej porze. Jeżeli zapomni się przyjąć tabletkę, należy ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby przyjmowania zapomnianej tabletki. W przypadku kiedy pominięto przyjęcie kilku tabletek może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

W celu leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Angeliq nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na potrzebę dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. U kobiet w wieku 65 lat lub starszych, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby drospirenon jest dobrze tolerowany (patrz punkt 5.2). Angeliq jest przeciwwskazany u kobiet, u których występuje ciężka choroba wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano niewielki wzrost ekspozycji na drospirenon, jednak bez klinicznie istotnego wpływu (patrz punkt 5.2). Angeliq jest przeciwwskazany u kobiet, u których występuje ciężka choroba nerek (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Krwawienie z dróg rodnych, którego przyczyny nie wyjaśniono
- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany
- Znane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy)
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał serca)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do normy
- Znana skłonność do zakrzepów, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4)
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Znana nadwrażliwość na substancje czynne lub dowolną substancję pomocniczą
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak u młodszych kobiet, ze względu na mniejsze bezwzględne ryzyko, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ, należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także narządów miednicy mniejszej i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu. W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne. Częstość i charakter tych badań powinny być ustalone indywidualnie dla każdej pacjentki. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać swojemu lekarzowi lub pielęgniarce. Badania dodatkowe, w tym wykonywane odpowiednimi metodami obrazowania, np. mammografia, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi regułami badań przesiewowych, modyfikując je zależnie od indywidualnych potrzeb medycznych.

Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem Angeliq może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki macicy lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz dalej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz dalej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza

Wskazania do natychmiastowego zaprzestania leczenia

Należy zaprzestać leczenia w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby
- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- Nowy rzut bólów głowy typu migrenowego
- Ciąża

Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy wzrasta, gdy podaje się same estrogeny przez dłuższy czas. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet stosujących same estrogeny jest od 2 do 12 razy większy w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze, przez co najmniej 10 lat.

U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu, cyklicznie, przez co najmniej 12 dni w miesiącu/28-dniowym cyklu lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia i plamienia. Jeśli krwawienie lub plamienie pojawia się po pewnym okresie leczenia albo utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, należy zbadać jego przyczynę co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji błony śluzowej trzonu macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego tej tkanki.

Rak piersi

Ogólne dowody sugerują zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową oraz prawdopodobnie stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, jest to zależne od długości trwania terapii.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego z użyciem placebo – badanie Women’s Health Initiative (WHI) oraz badań epidemiologicznych zawierały spójne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka piersi u kobiet przyjmujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe, które staje się widoczne po około 3 latach stosowania HTZ (patrz punkt 4.8). Zwiększone ryzyko staje się widoczne w ciągu kilku lat stosowania, lecz zanika w ciągu kilku lat (najwyżej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może utrudniać radiologiczne stwierdzenie raka piersi.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ jest związana z 1,3 do 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wystąpienie takiego incydentu jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku HTZ niż później (patrz punkt 4.8).

Do ogólnie uznawanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe operacje, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ciąża i (lub) okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy i rak. Nie ma zgody co do roli zylakowatości w ŻChZZ.

Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentek, które przeszły operację, należy zwracać szczególną uwagę na działania profilaktyczne, zapobiegające wystąpieniu ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli prawdopodobne jest długotrwałe unieruchomienie po zabiegach planowych, zaleca się czasowe wstrzymanie HTZ od 4 do 6 tygodni wcześniej. Nie należy wznawiać leczenia przed całkowitym uruchomieniem pacjentki.

Kobietom, które dotychczas nie chorowały na ŻChZZ, ale choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych, w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy są wykrywane). W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy, związanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia są poważne (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

W przypadku kobiet stale przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem HTZ.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt należy odstawić. Pacjentka powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie podejrzenia wystąpienia u niej objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

Choroba wieńcowa

Badania randomizowane nie dostarczyły dowodów, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ, u kobiet z chorobą wieńcową lub bez niej, chroni przed zawałem serca.

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia, spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ, u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo niska, lecz będzie wzrastać wraz z wiekiem.

Niedokrwienny udar mózgu

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej, wiąże się z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Jednakże, jako że wyjściowe ryzyko udaru w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Rak jajnika

Rak jajnika występuje zdecydowanie rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe (co najmniej 5-10 lat) stosowanie produktów do HTZ zawierających tylko estrogeny wiązało się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem występowania raka jajnika (patrz punkt 4.8). Niektóre badania, w tym badanie WHI sugerują, że długotrwałe przyjmowanie złożonej HTZ może generować podobne lub nieznacznie mniejsze ryzyko wystąpienia raka jajnika (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, stąd też pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji.

Ponieważ w czasie leczenia estrogenami donoszono o rzadkich przypadkach znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów we krwi prowadzącego do zapalenia trzustki, należy podczas HTZ, w tym terapii estrogenami, kontrolować wyniki badań kobiet, u których wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), prowadząc do zwiększenia całkowitej ilości krążących hormonów tarczycy, ocenianych na podstawie pomiarów jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) i stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejszone jest wiązanie T3 przez żywicę, co odzwierciedla zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych T4 i T3 pozostają niezmiennione. Mogą występować zwiększone stężenia innych białek wiążących w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykoidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych albo biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Może wzrastać ilość innych białek w osoczu (angiotensynogenu/substratu reniny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy).

Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane na temat większego ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet rozpoczynających leczenie ciągłe, złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zawarty w produkcie Angeliq progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym słabe właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jednakże w badaniu klinicznym podczas stosowania drospirenonu, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas (takie jak inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II lub NLPZ) dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego, zaleca się sprawdzać stężenie potasu w surowicy w trakcie pierwszego miesiąca leczenia pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w surowicy sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

U kobiet z podwyższonym ciśnieniem krwi może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi w trakcie stosowania produktu Angeliq na skutek wykazywanej przez drospirenon aktywności antagonistycznej do aldosteronu (patrz punkt 5.1) Produktu Angeliq nie należy stosować do leczenia nadciśnienia. Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone w oparciu o wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety z tendencją do rozwoju ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w czasie stosowania HTZ.

Jedna tabletkę produktu zawiera 46 mg laktozy. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją glukozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz będący na diecie pozbawionej laktozy powinni wziąć to pod uwagę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na działanie produktu Angeliq

Metabolizm estrogenów (i progestagenów) może ulec nasileniu na skutek równoczesnego stosowania substancji pobudzających działanie enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwniekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory, paradoksalnie wykazują właściwości indukujące podczas stosowania równocześnie z hormonami steroidowymi. Preparaty ziołowe

zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów (i progestagenów).

Klinicznie wzmożony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do ich słabszego działania i zmian charakteru krwawień z macicy.

Główne metabolity drospirenonu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Zatem jest mało prawdopodobne aby inhibitory tego systemu enzymatycznego wpływały na metabolizm drospirenonu.

Interakcje produktu Angeliq z innymi lekami

W oparciu o badania *in vitro* nad inhibicją oraz o badania *in vivo* nad interakcjami w grupie ochotniczek przyjmujących stałe dawki 3 mg drospirenonu na dobę oraz omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substrat znacznikowy stwierdzono, że nie ma klinicznie istotnej interakcji drospirenonu i leków metabolizowanych przez układ cytochromu P-450.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Angeliq i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub inhibitorów ACE/antagonistów receptora angiotensyny II, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi jest mało prawdopodobne. Jednakże, jednoczesne stosowanie wszystkich trzech typów produktów może spowodować niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u kobiet z cukrzycą.

U kobiet z nadciśnieniem i przyjmujących produkt Angeliq oraz leki przeciwnadciśnieniowe może nastąpić dodatkowy spadek ciśnienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Produkt Angeliq nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu Angeliq okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania drospirenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na połączenie estrogenów i progestagenów innych niż drospirenon nie wskazują działania teratogennego lub fetotoksycznego.

Laktacja

Produkt Angeliq nie jest wskazany w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Angeliq na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane uporządkowane według układu narządów zgodnie z nomenklaturą MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Działania niepożądane zostały zarejestrowane w 7 badaniach klinicznych Fazy III (n = 2424 kobiet), których

związek z terapią produktem Angeliq (1 mg E2 w skojarzeniu z 0,5, 1, 2 lub 3 mg drospirenonu - DRSP) uznano za co najmniej możliwy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból piersi (>10%) oraz podczas pierwszych kilku cykli leczenia, krwawienie i plamienie (>10%). Nieregularność krwawień zwykle mija przy kontynuacji leczenia (patrz punkt 5.1). Częstość występowania krwawień zmniejsza się w toku leczenia.

Układ narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($< 1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, anoreksja, zwiększony apetyt, hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne	depresja, chwiejność emocjonalna, nerwowość	zaburzenia snu, niepokój, zmniejszenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	parestezje, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy,	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia oka		zaburzenia oka, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach
Zaburzenia serca		palpitacje	
Zaburzenia naczyń		zator, zakrzepica żył, nadciśnienie, migrena, zakrzepowe zapalenie żył, żylaki	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, powiększenie brzucha	zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, zaparcie, wymioty, suchość w jamie ustnej, wzdęcie, zaburzenia smaku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zaburzenia skóry, trądzik, łysienie, świąd, wysypka, hirsutyzm, choroby włosów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból w kończynach, ból pleców, bóle stawów, kurcze mięśni	ból mięśniowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia dróg moczowych, zakażenia dróg moczowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	łagodne nowotwory piersi, powiększenie piersi, powiększenie mięśniaków macicy, łagodne nowotwory szyjki macicy, zaburzenia miesiączkowania, upławy	rak piersi, hiperplazja endometrium, łagodny nowotwór macicy, dysplazja piersi, zaburzenia macicy, zaburzenia jajników, zaburzenia szyjki macicy, ból miednicy, zaburzenia w obrębie pochwy i sromu, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, suchość pochwy	

Układ narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (<1/1000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, obrzęk miejscowy	uogólnione lub miejscowe obrzęki, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, wzmożona potliwość	dreszcze

Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA.

Dodatkowe informacje na temat specjalnych grup pacjentów

W 2 badaniach klinicznych opisywano następujące działania niepożądane u kobiet z nadciśnieniem, zaklasyfikowane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem produktem Angeliq.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hiperkaliemia

Zaburzenia serca

Niewydolność serca, trzepotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT, kardiomegalia.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia aldosteronu we krwi

W związku ze stosowaniem produktów do HTZ obserwowano następujące działania niepożądane: rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, ostuda oraz zapalenie krwotoczne skóry.

Ryzyko wystąpienia raka piersi

Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową, przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie. U pacjentek stosujących wyłącznie terapię estrogenową ryzyko to wzrasta w znacznie mniejszym stopniu niż u tych pacjentek, które stosowały preparaty estrogenowo-progestagenowe. Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS – szacunkowe dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ ^a	Stosunek ryzyka ^b	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
		Wyłącznie estrogenowa HTZ	
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
		Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ	
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

a Na podstawie przeciętnej zapadalności w krajach rozwiniętych.

b Całkowity stosunek ryzyka. Stosunek ryzyka nie jest stały, lecz zwiększy się wraz z czasem stosowania HTZ.

Uwaga: W związku z tym, iż zapadalność jest różna w krajach Europy, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badanie US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Ilość przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet, stosujących HTZ (95% CI)
		Wyłącznie estrogenowa HTZ (CEE)	
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
		Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE + MPA) ^b	
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

a Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

b Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.

Ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, niestosujących HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4). Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano, iż w zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogenu, wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi od 5 do 55 dodatkowych przypadków, na każde 1000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dołączenie progestagenu do terapii estrogenowej, przynajmniej przez 12 dni cyklu, może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy (RR – 1,0 (0,8-1,2)).

Rak jajnika

Długotrwałe stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z nieznacznie podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jajnika. W badaniu MWS, pięcioletnie stosowanie HTZ zakończyło się 1 dodatkowym przypadkiem na 2500 pacjentek.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), czyli zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy najbardziej prawdopodobne jest w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE po ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Ilość przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki u 1000 kobiet stosujących HTZ
		Wyłącznie doustna estrogenowa HTZ ^a	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii.

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek w wieku powyżej 60 lat stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z do 1,5 – krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie wzrasta podczas stosowania HTZ.

Ryzyko względne nie zależy od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak, ponieważ ryzyko wyjściowe w znacznym stopniu zależy od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru^a przy ponad 5-letnim stosowaniu

Wiek (lata)	Liczba przypadków zaobserwowanych w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet przyjmujących placebo.	Stosunek ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki zaobserwowane w ciągu 5 lat, u 1000 kobiet stosujących HTZ
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

a Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego od udaru krwotocznego.

Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo/progestagenowym

- Choroba pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Przepuszczalnie otępienie u kobiet w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych przeprowadzanych w grupie ochotników płci męskiej dawki do 100 mg drospirenonu były dobrze tolerowane. Na podstawie ogólnych doświadczeń związanych ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych można stwierdzić, że możliwymi objawami są nudności i wymioty oraz – u młodych dziewcząt i niektórych kobiet – krwawienia z dróg rodnych. Nie ma specyficznej odtrutki, zatem leczenie powinno być objawowe.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone;

Kod ATC: G03F A17

Estradiol

Produkt Angeliq zawiera syntetyczny 17 β -estradiol, który jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje zanikającą produkcję estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej po menopauzie lub wycięciu jajników.

Drospirenon

Drospirenon jest syntetycznym progestagenem.

Jako, że estrogeny pobudzają rozrost błony śluzowej trzonu macicy, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy oraz rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodatek progestagenu zmniejsza, lecz nie eliminuje, indukowane działaniem estrogenów ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy u kobiet z zachowaną macicą.

Drospirenon wykazuje działanie antagonistyczne względem aldosteronu. Zatem w trakcie leczenia można obserwować zwiększenie wydalania sodu i wody oraz zmniejszenie wydalania potasu.

W badaniach na zwierzętach drospirenon nie wykazywał aktywności estrogenowej, glikokortykoidowej ani antyglikokortykoidowej.

Wyniki badań klinicznych

- Złagodzenie objawów niedoboru estrogenów i korzystna zmiana profilu krwawień.

Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

Brak cyklicznych krwawień obserwowano u 73% kobiet w 10.-12. miesiącu leczenia. Krwawienia i (lub) plamienia pojawiały się u 59% kobiet w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz u 27% w 10.-12. miesiącu terapii.

- Zapobieganie osteoporozie

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i zmniejszeniem masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości jest zależny od podanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo kontynuuje się terapię. Po przerwaniu HTZ następuje utrata masy kostnej z szybkością podobną do występującej u kobiet nieleczonych.

Dane z badania WHI oraz badań poddanych metaanalizie wykazują, że aktualnie stosowana HTZ za pomocą samych estrogenów bądź w skojarzeniu z progestagenami – prowadzona u na ogół zdrowych kobiet – zmniejsza ryzyko złamań kości udowej, kręgow oraz innych złamań osteoporotycznych. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością tkanki kostnej i (lub) stwierdzoną osteoporozą, jednak dowody potwierdzające to działanie są ograniczone.

Po 2 latach leczenia Angeliq zwiększenie gęstości mineralnej kości biodrowej (BMD) wyniosło 3,96 \pm 3,15% (wartość średnia \pm SD) u pacjentek z osteopenią i 2,78 \pm 1,89% (wartość średnia \pm SD) u pacjentek bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy biodra, wynosił 94,4% pacjentek z osteopenią oraz 96,4% pacjentek bez osteopenii.

Angeliq wywierał także wpływ na BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Zwiększenie po 2 latach wyniosło 5,61 \pm 3,34% (wartość średnia \pm SD) u kobiet z osteopenią i 4,92 \pm 3,02% (wartość średnia \pm SD) u kobiet bez osteopenii. Odsetek kobiet, które w trakcie

leczenia utrzymały lub zwiększyły BMD w okolicy lędźwiowej, wynosił 100% pacjentek z osteopenią, podczas gdy u kobiet bez osteopenii wynosił on 96,4%.

- Aktywność antymineralokortykosteroidowa

Drospirenon ma właściwości antagonisty w stosunku do aldosteronu, co może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u kobiet z nadciśnieniem. W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, iż u pacjentek z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi leczonych produktem Angeliq (n=123) przez okres 8 tygodni nastąpiło znaczne zmniejszenie wartości skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi (pomiar wykonany w gabinecie lekarskim w stosunku do wartości wyjściowych -12/-9 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-4 mm Hg; 24-godzinny pomiar w warunkach ambulatoryjnych w stosunku do wartości wyjściowych -5/-3 mm Hg, uwzględniając efekt placebo -3/-2 mm Hg).

Produkt Angeliq nie powinien być stosowany do leczenia nadciśnienia tętniczego krwi. Kobiety z nadciśnieniem powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 21,9 ng/ml, osiągane jest po upływie około 1 godziny od przyjęcia. Przy powtarzanym podawaniu drospirenon osiąga maksymalne stężenie stacjonarne 35,9 ng/ml po upływie około 10 dni. Biodostępność całkowita waha się od 76 do 85%. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie ma wpływu na biodostępność.

- Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, które charakteryzuje średni końcowy okres półtrwania, wynoszący około 35-39 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia drospirenonu w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi 3,7-4,2 l/kg.

- Metabolizm

Drospirenon jest silnie metabolizowany po podaniu doustnym. Głównymi metabolitami obecnymi w osoczu są: kwasowa postać drospirenonu, powstająca wskutek otwarcia pierścienia laktonowego, oraz 4,5-dihydro-3-siarczan drospirenonu; oba związki tworzą się bez udziału cytochromu P-450. Obydwa główne metabolity są nieaktywne farmakologicznie. Dane *in vitro* wskazują, że drospirenon jest w małym stopniu metabolizowany przez cytochrom P-450 3A4. Badania kliniczne oraz badania *in vitro* nie wskazują na hamujące działanie DRSP na enzymy CYP po podaniu produktu Angeliq.

- Wydalanie

Wskaźnik klirensu metabolicznego drospirenonu w surowicy wynosi 1,2-1,5 ml/min/kg, wykazując zmienność osobniczą rzędu około 25%. Drospirenon jest wydalany w niezmienionej postaci jedynie w śladowych ilościach. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem, ze współczynnikiem wydalania wynoszącym od 1,2 do 1,4. Okres półtrwania dla wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

- Stan stacjonarny

W wyniku podawania doustnego produktu Angeliq stężenia drospirenonu osiągały stan stacjonarny po upływie około 10 dni. Stężenie drospirenonu w surowicy ulegało akumulacji z mnożnikiem o wartości od 2 do 3 w wyniku współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów pomiędzy dawkami. W stanie stacjonarnym po podaniu produktu Angeliq średnie stężenia drospirenonu w surowicy ulegają fluktuacjom w przedziale od 14 do 36 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne drospirenonu są proporcjonalne do podanej dawki w przedziale od 1 do 4 mg.

Estradiol

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym estradiol ulega szybkiej i całkowitej absorpcji. W czasie absorpcji i pierwszego przejścia przez wątrobę estradiol w dużym stopniu ulega metabolizmowi, co zmniejsza biodostępność całkowitą po podaniu doustnym do około 5% dawki. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Angeliq maksymalne stężenia, wynoszące około 22 pg/ml, występowały po upływie 6-8 godzin. Przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na biodostępność estradiolu w porównaniu z zażywaniem produktu na pusty żołądek.

- Dystrybucja

Po doustnym podaniu produktu Angeliq obserwowano jedynie stopniowe zmiany stężenia estradiolu w surowicy w zakresie przerw pomiędzy dawkami do 24 godzin. Z powodu dużej puli krążącej siarczanów i glukuronidów estrogenu z jednej strony, a recyrkulacji jelitowo-wątrobowej z drugiej strony, końcowy okres półtrwania estradiolu stanowi złożony parametr, zależny od wszystkich wspomnianych procesów i mieści się w przedziale 13-20 godzin po podaniu doustnym.

Estradiol wiąże się nieswoiście z albuminami oraz swoiście z SHBG. Jedynie około 1-2% krążącego estradiolu ma postać wolnego steroidu, natomiast 40-45% jest związane z SHBG. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

- Metabolizm

Estradiol jest szybko metabolizowany i oprócz estronu oraz siarczanu estronu w wyniku tego procesu powstaje duża liczba innych metabolitów i koniugatów. Estron i estriol są znane jako farmakologicznie czynne metabolity estradiolu; jedynie estron występuje w istotnych stężeniach w osoczu. Estron osiąga w surowicy mniej więcej 6-krotnie wyższe stężenia niż estradiol. Stężenia koniugatów estronu w surowicy są około 26 razy wyższe niż odpowiadające im stężenia wolnego estronu.

- Wydalanie

Stwierdzono, że klirens wynosi około 30 ml/min/kg. Metabolity estradiolu są wydalane wraz z moczem i żółcią przy okresie półtrwania około 1 doby.

- Stan stacjonarny

W wyniku codziennego podawania doustnego produktu Angeliq stężenia estradiolu osiągały stan stacjonarny po upływie około pięciu dni. Akumulacja powoduje mniej więcej 2-krotne zwiększenie wzrost stężenia estradiolu w surowicy. Doustnie podawany estradiol indukuje wytwarzanie SHBG, co wpływa na dystrybucję w obrębie białek osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami oraz niezwiązanej. Wskazuje to na nieliniowość farmakokinetyki estradiolu po przyjęciu produktu Angeliq. Przy odstępach w dawkowaniu wynoszących 24 godziny średnie stężenia estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu

produktu Angeliq mieszczą się w przedziale 20-43 pg/ml. Parametry farmakokinetyczne estradiolu są proporcjonalne do podanej dawki przy dawkach wynoszących 1 i 2 mg.

Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

- Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki 3 mg DRSP w skojarzeniu z 1 mg estradiolu (E2) oceniono u 10 pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child Pugh) oraz u 10 zdrowych uczestniczek odpowiadających pierwszej grupie pod względem wieku, masy ciała i wywiadu dotyczącego palenia tytoniu. Profile średniego stężenia DRSP w surowicy podczas fazy absorpcji/dystrybucji były porównywalne w obu grupach kobiet, z podobnymi wartościami C_{max} i t_{max} , co sugeruje, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na absorpcję. U ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z tymi o prawidłowej czynności średni okres półtrwania w fazie końcowej był około 1,8 razy wyższy; stwierdzono także około 50% zmniejszenie pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/f).

- Zaburzenia czynności nerek

Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę DRSP (3 mg na dobę przez 14 dni) badano w grupie uczestniczek z prawidłową czynnością nerek oraz jej łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami. W stanie stacjonarnym stężenia DRSP w surowicy w grupie z nieznacznym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny CLcr 50-80 ml/min) były porównywalne ze stężeniami w grupie z prawidłową czynnością nerek (CLcr >80 ml/min). Stężenia DRSP w surowicy w grupie z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek były średnio o 37% większe (CLcr 30-50 ml/min) w porównaniu z grupą o prawidłowej czynności nerek. Liniowa analiza regresji wartości pola pod krzywą stężeń DRSP (0-24 godzin) w odniesieniu do klirensu kreatyniny ujawniła 3,5-procentowe zwiększenie, towarzyszące zmniejszeniu klirensu kreatyniny o 10 ml/min. Nie należy się spodziewać klinicznego znaczenia tego niewielkiego zwiększenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań działania estradiolu i drospirenonu, przeprowadzonych na zwierzętach, wykazały spodziewane działania typowe dla estrogenów i gestagenów. Nie ma istotnych dla lekarza zapisującego produkt przedklinicznych danych o bezpieczeństwie, innych niż te, które zostały zawarte w pozostałych rozdziałach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia kukurydziana, żelowana

Powidon

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)

Makrogol 6000

Talk (E553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z przezroczystej folii poliwinylowej (250 µm) / folii aluminiowej (20 µm) z nadrukowanymi dniami tygodnia oraz 28 tabletkami.

Opakowania 1x28 tabletek oraz 3x28 tabletek.

6.Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11478

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.04.2005 r., 20.04.2009 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.10.2011