

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Angeliq<sup>®</sup>, 2 mg/1 mg, film tablete

INN: drospirenon, estradiol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži: 2 mg drospirenona i 1 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 46 mg laktoze

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Okrugla, bikonveksna film tableta, umereno crvene boje, sa utisnutom „DL” oznakom u pravilnom heksauglu sa jedne strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Hormonska supstitucionna terapija simptoma deficijencije estrogena kod žena koje su u postmenopauzi duže od godinu dana.

Prevenција osteoporozе u postmenopauzi kod žena sa visokim rizikom od pojave budućih fraktura, koje ne podnose, ili kod kojih postoje kontraindikacije za druge lekove odobrene za prevenciju osteoporozе. (Videti takođe odeljak 4.4.)

Iskustva u lečenju žena starijih od 65 godina su ograničena.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Žene koje ne uzimaju hormonsku supstitucionu terapiju (HST), ili žene koje prelaze sa nekog drugog kontinuiranog kombinovanog proizvoda, mogu početi lečenje u bilo kom trenutku. Žene koje prelaze sa cikličnog, sekvencijalnog kombinovanog HST režima, treba da počnu lečenje na dan koji sledi nakon završetka prethodnog režima.

##### Doziranje

Uzima se jedna tableta dnevno. Svaki blister je za 28 dana lečenja.

##### Način primene

Tablete treba progutati cele sa dovoljnom količinom tečnosti, bez obzira na unos hrane. Terapija je kontinuirana, što znači da sledeće pakovanje sledi odmah, bez prekida. Poželjno je tablete uzimati u isto vreme svakog dana. Ukoliko se tableta propusti, treba da se uzme što je pre moguće. Ako je prošlo više od 24 sata, ne treba da se uzme dodatna tableta. Ukoliko je zaboravljen veći broj tableta, može da se javi vaginalno krvarenje.

Za lečenje simptoma postmenopauze treba koristiti najnižu efektivnu dozu.

Za početak i nastavak lečenja simptoma postmenopauze, potrebno je koristiti najnižu efektivnu dozu tokom najkraćeg perioda (vidite takođe odeljak 4.4).

### **Dodatne informacije o posebnim populacijama**

#### Pedijatrijska populacija

Lek Angeliq nije indikovano za primenu kod dece i adolescenata.

#### Starije pacijentkinje

Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih pacijentkinja. Za primenu kod žena starosti 65 godina ili starijih, videti odeljak 4.4.

#### Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre

Žene sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre dobro podnose drospirenon (videti odeljak 5.2). Lek Angeliq je kontraindikovano kod žena sa teškim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

#### Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod žena sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega uočeno je blago povećanje izloženosti drospirenonu, ali se ne očekuje da ono bude klinički značajno (videti odeljak 5.2). Lek Angeliq je kontraindikovano kod žena sa teškim oboljenjem bubrega (videti odeljak 4.3).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Nedijagnostikovano genitalno krvarenje
- Postojeći, prethodni ili suspektan karcinom dojke
- Postojeći ili suspektni estrogen-zavisni maligni tumori, npr. karcinom endometrijuma
- Nelečena hiperplazija endometrijuma
- Prethodna ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina pektorisa, infarkt miokarda)
- Akutno oboljenje jetre ili istorija bolesti jetre sve dok se vrednosti funkcija jetre ne vrate na normalu
- Poznati trombofilijski poremećaji (npr. deficijencija proteina C, proteina S i antitrombina, videti odeljak 4.4)
- Teška renalna insuficijencija ili akutno otkazivanje bubrega
- Porfirija
- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

U lečenju postmenopauzalnih simptoma, hormonska supstituciona terapija (HST) se treba započeti samo kod simptoma koji štetno utiču na kvalitet života. U svim slučajevima, treba pažljivo da se proceni odnos koristi i rizika, najmanje jednom godišnje, a HST treba nastaviti sve dok korist za pacijentkinju prevazilazi mogući rizik.

Dokazi o rizicima povezanim sa HST u lečenju prevremene menopauze su ograničeni. Međutim, zbog niskog apsolutnog rizika kod mlađih žena, odnos između koristi i rizika kod tih žena može biti povoljniji nego kod starijih žena.

#### Lekarski pregledi/praćenje

Pre započinjanja ili ponovnog započinjanja HST-a, treba uzeti kompletnu ličnu i porodičnu istoriju bolesti. Fizikalni pregled (koji uključuje i karlicu i grudi) treba obaviti na osnovu istorije bolesti, kontraindikacija (videti odeljak 4.3) i upozorenja (videti odeljak 4.4) za ovaj lek. Za vreme lečenja, preporučuju se periodične kontrole, a učestalost i priroda pregleda se prilagođava svakoj ženi ponaosob. Ženama treba savetovati koje promene u dojkama treba da prijave svom lekaru ili medicinskoj sestri. Preglede, koji uključuju odgovarajuće radiološke preglede, npr. mamografiju, treba obavljati u skladu sa trenutno prihvaćenom praksom praćenja pacijentkinja, i prilagoditi ih kliničkim potrebama svake osobe, pojedinačno.

#### Stanja koja zahtevaju nadzor

Ako je prisutno bilo koje od navedenih stanja, ili se javljalo ranije, i/ili se pogoršalo za vreme trudnoće ili prethodne hormonske terapije, pacijentkinja treba da bude pod pažljivim nadzorom. Treba uzeti u obzir da ova stanja mogu ponovo da se jave ili da se pogoršaju tokom terapije lekom Angeliq, posebno:

- Lejomomi (fibroidi uterusa) ili endometriozna,
- Faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (vidite u nastavku)
- Faktori rizika za estrogen-zavisne tumore, npr. karcinom dojke kod krvnih srodnika prvog kolena
- Hipertenzija
- Poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
- Dijabetes melitus sa ili bez vaskularnih komplikacija
- Holelitijaza
- Migrena ili (teška) glavobolja
- Sistemski eritemski lupus
- Hiperplazija endometrijuma u istoriji bolesti (videti u nastavku)
- Epilepsija
- Astma
- Otokleroza

#### Razlozi zbog kojih treba odmah prekinuti terapiju:

Terapija treba da se prekine u slučaju otkrivanja kontraindikacije i u sledećim situacijama:

- Žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- Značajno povišen krvni pritisak
- Ponovna pojava glavobolje migrenoznog tipa
- Trudnoća

#### Hiperplazija i karcinom endometrijuma

Kod žena sa intaktnim uterusom rizik od nastanka hiperplazije endometrijuma i karcinoma endometrijuma je povećan kada se primenjuju samo estrogeni tokom dužeg perioda. Zabeleženo povećanje rizika od nastanka karcinoma endometrijuma među korisnicama koje primenjuju samo estrogene varira od 2 do 12 puta većim vrednostima u poređenju sa ženama koje ga ne koriste, u zavisnosti od trajanja lečenja i doze estrogena (videti odeljak 4.8). Nakon prestanka lečenja rizik može da ostane povišen još najmanje 10 godina.

Dodavanje progestagena, tokom najmanje 12 dana mesečno/tokom 28-dnevnog ciklusa ili kontinuirana primena kombinacije estrogen-progestagen kod žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji, smanjuje dodatni rizik povezan sa samo estrogenskom HST.

Probojno krvarenje i tačkasto krvarenje se mogu javiti tokom prvih meseci lečenja. Ako se probojno ili tačkasto krvarenje jave nakon izvesnog vremena trajanja terapije, ili se nastave i nakon prekida lečenja, treba ispitati razlog, što može da uključi biopsiju endometrijuma radi isključenja maligniteta endometrijuma.

#### Karcinom dojke

Ukupni dokazi ukazuju na povećan rizik za karcinom dojke kod žena koje koriste kombinovane estrogen-progestagene i takođe moguće, samo estrogensku HST, što zavisi od dužine trajanja terapije.

Randomizovano, placebo kontrolisano ispitivanje *Women's Health Initiative study (WHI)* i epidemiološke studije, pokazale su povećanje rizika od pojave karcinoma dojke kod žena koje kao HST primaju kombinacije estrogen-progestagen, što postaje uočljivo nakon otprilike 3 godine (vidite odeljak 4.8). Povećani rizik postaje očigledan nakon nekoliko godina primene ali se vraća na početan nivo tokom nekoliko (najduže pet) godina nakon prekida lečenja.

HST, posebno estrogen-progestagen kombinovana terapija, povećava gustinu prikazanog tkiva na mamografskim snimcima, što može nepovoljno uticati na radiološko otkrivanje karcinoma dojke.

### Venska tromboembolija

HST je udružena sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), npr. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Pojava ovakvih događaja je verovatnija u prvoj godini primene HST nego kasnije (videti odeljak 4.8).

Opšte prepoznati faktori rizika za nastanak VTE uključuju primenu estrogena, starije životno doba, velike hiruške intervencije, izraženu gojaznost (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) u trudnoći/periodu nakon porođaja u anamnezi pacijentkinje ili porodičnoj anamnezi, sistemski eritemski lupus (SLE) i karcinom. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi proširenih vena u VTE.

Pacijentkinje sa poznatim trombofilijskim stanjima imaju povećani rizik od nastanka VTE, a HST može povećati taj rizik. Stoga je upotreba HST kontraindikovana kod tih pacijentkinja (videti odeljak 4.3).

Kao i kod svih postoperativnih pacijenata, treba razmotriti primenu profilaktičkih mera kako bi se sprečio nastanak VTE nakon hirurške intervencije. Ukoliko nakon određenog hirurškog zahvata sledi prolongirana imobilizacija, preporučuje se privremena obustava HST i to 4-6 nedelja pre operacije. Terapija se ne sme ponovo započeti sve dok pacijentkinja ne bude u potpunosti pokretna.

Kod žena koje nemaju VTE u anamnezi, ali imaju rođaka u prvom kolenu, koji je imao trombozu u mladosti, skrining testovi mogu biti predloženi nakon pažljivog savetovanja u vezi sa njihovim ograničenjima (samo deo defekata vezanih za trombofiliju može da se ustanovi skriningom). HST je kontraindikovana ako se otkrije defekt vezan za trombofiliju koji se izdvaja postojanjem tromboze kod članova porodice, ili ako je defekt „težak” (npr. deficijencije antitrombina, proteina S, proteina C, ili kombinacija defekata).

Žene koje su već na hroničnoj antikoagulantnoj terapiji zahtevaju pažljivo razmatranje koristi i rizika za primenu HST.

Ako se VTE pojavi nakon početka terapije, primena leka se mora prekinuti. Pacijentkinjama se mora reći da se odmah jave svojim lekarima ako imaju neki od potencijalnih simptoma tromboembolije (npr. bolno oticanje nogu, iznenadni bol u grudima, dispneu)

### Bolest koronarnih arterija

Randomizovana kontrolisana ispitivanja ne daju dokaze u prilog zaštite od infarkta miokarda kod žena bilo da one imaju ili nemaju postojeće oboljenje koronarnih arterija, a primaju kombinovanu estrogensko-progestagensku ili samo estrogensku HST. Relativni rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija tokom primene HST koja sadrži estrogen i progestagen je blago povećan. Pošto osnovni apsolutni rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija veoma zavisi od životne dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija usled korišćenja estrogena i progestagena je veoma nizak kod zdravih žena koje su blizu menopauze, ali će se taj rizik povećati sa godinama starosti.

### Ishemijski moždani udar

Kombinovana estrogensko-progestagenska terapija, kao i samo estrogenska terapija povezane su sa do 1,5 puta većim rizikom od nastanka ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne menja sa godinama ili vremenom od nastupanja menopauze. Ipak, kako je osnovni rizik od nastanka moždanog udara veoma zavistan od godina starosti, ukupni rizik od nastanka moždanog udara kod žena koje koriste HST povećava se sa godinama starosti (videti odeljak 4.8).

### Karcinom ovarijuma

Karcinom ovarijuma je mnogo ređi od karcinoma dojke.

Epidemiološki podaci iz velike meta-analize ukazuju na blago povišeni rizik kod žena koje dobijaju HST terapiju koja sadrži samo estrogene ili kombinaciju estrogen-progestagen, što postaje uočljivo unutar 5 godina od početka primene leka, a umanjuje se tokom vremena nakon prestanka terapije.

Neke druge studije, uključujući i WHI studiju, ukazuju na to da primena kombinovane HST može biti udružena sa sličnim ili blago umanjenim rizikom (videti odeljak 4.8).

### Ostala stanja

Estrogeni mogu da dovedu do zadržavanja tečnosti u organizmu i zato pacijentkinje sa srčanom i bubrežnom disfunkcijom treba pažljivo pratiti.

Žene sa već postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo pratiti tokom terapije nadoknade estrogena ili terapije nadoknade hormona, jer su prijavljeni retki slučajevi velikog povećanja triglicerida u plazmi što dovodi do pankreatitisa tokom terapije estrogenom u ovom stanju.

Estrogeni povećavaju nivo tiroksin vezujućeg globulina (TBG), dovodeći do povećanja ukupnog nivoa tiroidnih hormona u cirkulaciji, izmereno pomoću joda veznog za proteine (PBI), nivoa T4 (mereno metodom kolone ili radioimunoeseja) ili T3 nivoa (mereno metodom radioimunoeseja). Vezivanje T3 za smolu je smanjeno, odražavajući povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 su nepromenjene. Ostali vezujući proteini u serumu mogu biti povišeni, kao što je globulin za vezivanje kortikoida (CBG), globulin za vezivanje polnih hormona (SHBG) što dovodi do povišenja cirkulišućih kortikosteroida odnosno polnih hormona. Slobodne ili biološki aktivne koncentracije hormona su nepromenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (angiotenzinogen/renin supstrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Primena HST ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje izvesni dokazi o povećanom riziku od mogućeg razvoja demencije kod žena koje započnu primenu kontinuirane kombinovane ili samo estrogenske HST nakon 65 godine života.

Progestinska komponenta u leku Angeliq je antagonist aldosterona sa slabom sposobnošću da štedi kalijum. U većini slučajeva, ne treba očekivati bilo kakvo povećanje koncentracije kalijuma u serumu. U jednoj kliničkoj studiji, međutim, kod nekih pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije i uz istovremeno korišćenje lekova koji štede kalijum (poput ACE inhibitora, antagonist angiotenzin II receptora ili NSAIL) koncentracije kalijuma u serumu su se blago, ali ne značajno povećale tokom primene drospirenona. Stoga se preporučuje provera koncentracije kalijuma u serumu tokom prvog meseca lečenja kod pacijentkinja sa renalnom insuficijencijom i koncentracijom kalijuma u serumu na gornjoj granici referentnih vrednosti pre lečenja, a naročito tokom istovremene primene lekova koji štede kalijum (takođe vidite odeljak 4.5).

Kod žena sa povišenim krvnim pritiskom može da dođe do pada krvnog pritiska tokom terapije lekom Angeliq, usled aktivnosti drospirenona kao antagoniste aldosterona (vidite odeljak 5.1). Lek Angeliq ne treba koristiti za lečenje hipertenzije. Žene sa hipertenzijom treba da se leče u skladu sa smernicama za lečenje hipertenzije.

Hloazma se može javiti povremeno, naročito kod žena sa istorijom *chloasma gravidarum*. Žene sklone hloazmi treba da izbegavaju izlaganje suncu ili ultravioletnom zračenju dok uzimaju HST.

Jedna tableta leka Angeliq sadrži 46 mg laktoze. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Napomena: Kako bi se identifikovale potencijalne interakcije potrebno je konsultovati informacije o lekovima (*Sažetak karakteristika leka*) koji se primenjuju istovremeno:

##### Uticao drugih lekova na Angeliq

*Supstance koje povećavaju klirens polnih hormona (smanjena efikasnost HST-a usled indukcije enzima):*

Metabolizam estrogena (i progestagena) se može povećati istovremenom primnom supstanci za koje je poznato da indukuju enzime koji metabolišu lek, specifično citohrom P450 enzime, kao što su antikonvulzivi (npr. barbiturati, fenitoin, primidon, karbamazepin) i antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), a verovatno i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet i proizvodi koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*).

Klinički, povećanje metabolizma estrogena i progestagena može da dovede do smanjenja efekta i promena u obrascu krvarenju iz uterusu.

Indukcija enzima se može uočiti već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima se generalno viđa u periodu od nekoliko nedelja. Po prekidu terapije indukcija enzima može trajati oko 4 nedelje.

*Supstance sa promenljivim efektom na klirens polnih hormona:*

Kada se primenjuju zajedno sa polnim hormonima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ukupni efekat tih promena može biti klinički značajan u nekim slučajevima.

Prema tome, kako bi se identifikovale potencijalne interakcije, u slučaju propisivanja istovremene terapije, potrebno je konsultovati *Sažetke karakteristika leka* za HIV/HCV lekove.

*Supstance koje smanjuju klirens polnih hormona (inhibitori enzima)*

Jaki i umereni inhibitori enzima CYP3A4, poput azolnih antifungalnih lekova (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpfruta, mogu povećati koncentracije progestagena, estrogena ili oba u plazmi. U kliničkom ispitivanju višestrukih doza kombinacije drospirenona (3 mg/dan) i estradiola (1,5 mg/dan), zajednička primena jakog CYP3A4 inhibitora ketokonazola tokom 10 dana je dovela do povećanja PIK (0 24 sata) drospirenona 2,30 puta (90% CI: 2,08, 2,54). Promene nisu zabeležene za estradiol, iako se PIK (0 24 sata) njegovog manje snažnog metabolita estrona povećao 1,39 puta (90% CI: 1,27, 1,52).

##### Efekat leka Angeliq na druge lekove

*In vitro*, drospirenon može slabo do umereno da inhibira enzime citohroma P450 - CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Na osnovu *in vivo* studija interakcije kod žena dobrovoljaca na terapiji omeprazolom, simvastatinom ili midazolamom kao marker supstratima, klinički značajna interakcija drospirenona u dozama od 3 mg sa metabolizmom drugih lekova posredovanim citohrom P450 enzimima nije verovatna.

Nije verovatno da će istovremeno korišćenje leka Angeliq i bilo NSAIL ili ACE inhibitora/antagonista angiotenzin II receptora povećati koncentraciju kalijuma u serumu. Međutim, istovremena primena sva tri leka zajedno može da izazove malo povećanje kalijuma u serumu, što je izraženije kod žena sa dijabetesom.

Kod žena sa hipertenzijom na terapiji lekom Angeliq i antihipertenzivima može doći do dodatnog snižavanja krvnog pritiska (vidite odeljak 4.4).

#### Drugi oblici interakcija

##### *Laboratorijski testovi*

Primena polnih steroida može uticati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre funkcije jetre, tireoidee, nadbubrežne žlezde i bubrega, nivoe (transportnih) proteina u plazmi (npr. globulin koji vezuje polne hormone, frakcije lipida/lipoproteina), parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promene generalno ostaju unutar normalnog laboratorijskog raspona. Drospirenon uzrokuje povećanje aktivnosti renina u plazmi i povećanje aldosterona u plazmi koje indukuje svojom umerenom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Lek Angeliq nije indikovano za primenu u periodu trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće, tokom terapije lekom Angeliq, lečenje treba odmah prekinuti. Za drospirenon nisu dostupni klinički podaci o izloženosti tokom trudnoće.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidite odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Rezultati najvećeg broja epidemioloških studija sa relevantnim podacima o fetusima koji su nepažnjom bili izloženi kombinaciji estrogena i drugih progestagena nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični efekat.

##### Dojenje

Lek Angeliq nije indikovano za primenu tokom dojenja.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Angeliq nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Tabela koje se sledi prikazuje neželjene reakcije prema MedDRA klasifikaciji sistema organa (MedDRA SOCs). Učestalosti su određene na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Neželjene reakcije su zabeležene u 7 kliničkih studija faze III (n=2424 žene) i smatrano je kao da je u najmanju ruku postoji moguća uzročna povezanost sa lekom Angeliq (E2 1 mg/DRSP doze 0,5, 1, 2, ili 3 mg).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su bile bol u dojčkama (> 10%) i tokom prvih nekoliko meseci lečenja, krvarenje i tačkasto krvarenje (> 10%). Nepravilna krvarenja obično prestaju tokom nastavljenog lečenja (vidite odeljak 5.1). Učestalost krvarenja opada sa trajanjem lečenja.

<b><u>Klasa organskog sistema</u></b>	<b><u>Česta</u></b> (≥1/100 do <1/10)	<b><u>Povremena</u></b> (≥1/1000 do <1/100)	<b><u>Retka</u></b> (<1/1000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećanje ili smanjenje telesne mase, anoreksija, povećanje apetita, hiperlipemija	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, emocionalna labilnost, nervoza	Poremećaj spavanja, anksioznost, smanjen libido	

Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Parestezija, smanjena sposobnost koncentracije, vrtoglavica	Vertigo
Poremećaji oka		Poremećaji oka, poremećaji vida	
Poremećaji uha i lavirinta			Tinitus
Kardiološki poremećaji		Palpitacije	
Vaskularni poremećaji		Embolija, venska tromboza, hipertenzija, migrena, tromboflebitis, proširene vene	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispnea	
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu, mučnina, povećanje abdomena	Gastrointestinalni poremećaj, dijareja, konstipacija, povraćanje, suva usta, nadutost, poremećaj ukusa	
Hepatobilijarni poremećaji		Abnormalni testovi funkcije jetre	Holelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Poremećaj kože, akne, alopecija, pruritus, osip, hirsutizam, poremećaj kose	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u ekstremitetu, bol u leđima, artralgiya, grčevi mišića	Mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Poremećaj urinarnog trakta, infekcija urinarnog trakta	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Benigna neoplazma dojke, povećanje dojke, povećanje fibroida uterusa, benigna neoplazma cerviksa, menstrualni poremećaji, iscedak iz vagine	Karcinom dojke, hiperplazija endometrijuma, benigna neoplazma uterusa, fibrocistična bolest dojke, poremećaj uterusa, poremećaj jajnika, poremećaj cerviksa, bol u pelvisu, vulvovaginalni poremećaj, vaginalna kandidijaza, vaginitis, suvoća vagine	Salpingitis, galaktoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, lokalizovan edem	Generalizovan edem, bol u grudima, osećaj neugodnosti, povećano znojenje	Drhtavica

Najprikladniji MedDRA termin je upotrebljen za opis određene reakcije i njenih simptoma i povezanih stanja.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

Sledeća neželjena dejstva klasifikovana kao u najmanju ruku moguće povezana sa terapijom lekom Angeliq, zabeležena su od strane istraživača u 2 kliničke studije kod žena sa hipertenzijom.

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

Hiperkalijemija

#### Kardiološki poremećaji

Srčana insuficijencija, atrijalni flater, produženi QT interval, kardiomegalija.

#### Ispitivanja

Povišena koncentracija aldosteron u krvi.

Sledeća prijavljena neželjena dejstva su povezana sa lekovima za HST: nodozni eritem, multiformni eritem, hloazma i hemoragijski dermatitis.



## **Rizik za nastanak karcinoma dojke**

Do dva puta veći rizik za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke prijavljen je kod žena koje su koristile kombinovanu estrogensko-progestagensku terapiju duže od 5 godina. Bilo kakav povećan rizik kod korisnica terapije samo estrogenom je znatno niži od onog koji se sreće kod korisnica estrogen-progestagen kombinacija. Nivo rizika zavisi od trajanja primene (videti odeljak 4.4). Prikazani su rezultati najveće randomizovane placebo kontrolisane studije (WHI studija) i najveće epidemiološke studije (MWS, engl. *Million Women Study*).

### **Million Women Study (MWS) – procenjeni dodatni rizik od nastanka karcinoma dojke nakon 5 godina primene**

<b>Godine starosti (raspon)</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 žena koje nikada nisu koristile HST u periodu preko 5 godina<sup>a</sup></b>	<b>Odnos rizika<sup>b</sup></b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 žena koje koriste HST tokom perioda od preko 5 godina (95% CI)</b>
		<b>Samo estrogenska HST</b>	
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
		<b>Kombinovana estrogensko-progestagenska HST</b>	
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

<sup>a</sup> preuzeto iz osnovnih stopa incidence u razvijenim zemljama.

<sup>b</sup> Ukupni odnos rizika. Odnos rizika nije konstantan, ali će se povećavati sa povećanjem dužine primene.

Napomena: kako se incidenca razlikuje u zavisnosti od zemlje do zemlje u okviru EU, i broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke se razlikuje među državama EU; broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke se takođe menja proporcionalno.

<b>WHI studije u SAD-u – dodatni rizik za nastanak karcinoma dojke nakon 5 godina primene</b>			
<b>Godine starosti (raspon)</b>	<b>Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u periodu preko 5 godina</b>	<b>Odnos rizika i 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST tokom perioda od preko 5 godina (95% CI)</b>
		<b>Samo konjugovani konjski estrogen (CEE)</b>	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) <sup>a</sup>
		<b>CEE + MPA (medroksiprogesteron-acetat) estrogen i progestageni<sup>b</sup></b>	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

<sup>a</sup> WHI studija kod žena bez uterusu, koja nije pokazala povećan rizik od nastanka karcinoma dojke.

<sup>b</sup> Kada je analiza ograničena na žene koje nisu koristile HST pre studije, nije bilo očiglednog povećanja rizika tokom prvih 5 godina terapije: nakon 5 godina rizik je bio veći nego u grupi koja nije koristila terapiju.

## **Rizik za nastanak karcinoma endometrijuma**

### **Žene u postmenopauzi koje imaju uterus**

Rizik od nastanka karcinoma endometrijuma je oko 5 na svakih 1000 žena sa uterusom koje ne koriste HST. Kod žena koje imaju uterus, primena samo estrogenske HST se ne preporučuje jer ona povećava rizik za nastanak karcinoma endometrijuma (videti odeljak 4.4). Zavisno od trajanja primene samo estrogenske HST kao i doze estrogena, povećanje rizika za karcinom endometrijuma u epidemiološkim studijama se kretalo između 5 i 55 dodatnih slučajeva na svakih 1000 žena starosti između 50 i 65 godina.

Dodavanje progestagena terapiji koja sadrži samo estrogen tokom najmanje 12 dana u ciklusu može sprečiti ovaj povećan rizik. U MWS studiji (*Million Women Study*) pet godina korišćenja kombinovane (sekvencijelne ili kontinuirane) HST nije povećavalo rizik od pojave karcinoma endometrijuma (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### **Karcinom ovarijuma**

Primena HST koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogen-progestagen bila je povezana sa blago povećanim rizikom od diganostikovanja karcinoma ovarijuma (videti odeljak 4.4).

Meta-analiza iz 52 epidemiološke studije pokazala je povećani rizik od karcinoma ovarijuma kod žena koje trenutno koriste HST u poređenju sa ženama koje nikad nisu koristile HST (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Kod žena starosti 50-54 godine, koje primaju HST tokom perioda od 5 godina, ovo rezultuje jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. Kod žena starosti 50-54 godine, koje nisu na HST, kod dve od njih 2000 biće dijagnostikovano karcinom ovarijuma tokom period od 5 godina .

### **Rizik od nastanka venske tromboembolije**

HST je povezana sa 1,3 – 3 puta povećanim relativnim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE), tj. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Pojava ovakvih događaja je verovatnija u prvoj godini primene HST (videti odeljak 4.4). U nastavku su prikazani rezultati WHI studije:

<b>WHI studije – dodatni rizik od nastanka VTE u periodu od preko 5 godina primene</b>			
<b>Godine starosti (raspon)</b>	<b>Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u periodu preko 5 godina</b>	<b>Odnos rizika i 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST</b>
		<b>Samo oralni estrogen<sup>a</sup></b>	
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		<b>Oralni kombinovani estrogen-progestagen</b>	
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

<sup>a</sup>Studija na ženama bez uterusa.

### **Rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija**

Rizik od oboljenja koronarnih arterija je blago povećan kod korisnica kombinovane estrogeno-progestagenske HST, a koje su starije od 60 godina (videti odeljak 4.4).

### **Rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara**

Primena samo estrogenске i kombinovane estrogeno-progestagenske terapije se povezuje sa do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od nastanka ishemijskog moždanog udara. Rizik pojave hemoragijskog moždanog udara nije povećan tokom primene HST.

Ovaj relativni rizik ne zavisi od godina starosti ili dužine primene, ali pošto osnovni rizik snažno zavisi od godina starosti, ukupni rizik pojave moždanog udara kod žena koje koriste HST će se povećati sa godinama starosti, videti odeljak 4.4.

<b>Kombinovane WHI studije - dodatni rizik pojave ishemijskog moždanog udara u periodu od preko 5 godina primene</b>			
<b>Godine starosti (raspon)</b>	<b>Incidenca na 1000 žena u placebo grupi u periodu preko 5 godina</b>	<b>Odnos rizika i 95% CI</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST u periodu preko 5 godina</b>
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

<sup>a</sup>Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljene su i druge neželjene reakcije povezane sa terapijom estrogenom/progestagenom

- Oboljenje žučne kese
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: hloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura.
- Moguća pojava demencije posle 65-te godine (videti odeljak 4.4).

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

## **4.9. Predoziranje**

U kliničkim studijama na muškim dobrovoljcima, doze do 100 mg drospirenona su se dobro podnosile. Na osnovu opšteg iskustva sa kombinovanim oralnim kontraceptivima, simptomi koji bi mogli da se jave su mučnina i povraćanje a – kod mladih devojaka i nekih žena – vaginalno krvarenje. Ne postoje specifični antidoti, i zato lečenje treba da bude simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema, gestageni i estrogene, fiksne kombinacije

**ATC šifra:** G03FA17

### Estradiol

Lek Angeliq sadrži sintetski 17 $\beta$ -estradiol, koji je hemijski i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. On nadoknađuje gubitak produkcije estrogena kod žena u menopauzi i olakšava simptome menopauze. Estrogeni sprečavaju gubitak kosti nakon menopauze ili ovariektomije.

### Drospirenon

Drospirenon je sintetski progestagen.

Pošto estrogene pospešuju rast endometrijuma, neoponirani estrogene povećavaju rizik od pojave hiperplazija endometrijuma i kancera. Dodatak progestagena smanjuje, ali ne eliminiše, estrogenom uzrokovan rizik od hiperplazija endometrijuma kod žena koje nisu podvrgnute histerektomiji.

Drospirenon pokazuje aktivnost antagonista aldosterona. Stoga se mogu uočiti povećanje ekskrecije natrijuma i vode i smanjenje ekskrecije kalijuma.

U studijama na životinjama, drospirenon nije pokazao estrogensku, glukokortikoidnu ili antiglukokortikoidnu aktivnost.

### Informacije iz kliničkih ispitivanja

- Ublažavanje simptoma deficijencije estrogena i obrazac krvarenja

Ublažavanje simptoma menopauze je postignuto tokom prvih nekoliko nedelja lečenja. Amenoreja je uočena kod 73% žena tokom 10 do 12 meseci lečenja. Probajno krvarenje i/ili tačkasto krvarenje se javilo kod 59% žena tokom prva tri meseca lečenja i kod 27% tokom 10 do 12 meseci lečenja.

- Prevencija osteoporoze

Nedostatak estrogena u menopauzi je povezan sa povećanjem koštanim obrtom (eng. *bone turnover*) i smanjenjem koštane mase. Efekat estrogena na gustinu minerala kosti je doznao zavisano. Čini se da je zaštita efektivna dok traje lečenje. Nakon prekida HST, koštana masa se gubi brzinom koja je slična onoj kod nelečenih žena.

Dokazi iz WHI ispitivanja i meta-analize ispitivanja pokazuju da sadašnja primena HST-a, samog ili u kombinaciji sa progestogenom – davanih uglavnom zdravim ženama – smanjuje rizik pojave fraktura kuka, pršljenova i drugih osteoporotičnih fraktura. HST može takođe da spreči frakture kod žena sa malom koštanom gustinom i/ili ustanovljenom osteoporozom, ali su dokazi za to ograničeni.

Nakon 2 godine terapije lekom Angeliq, povećanje mineralne gustine kosti kuka (BMD) je bilo  $3,96 \pm 3,15\%$  (srednja vrednost  $\pm$  SD) kod pacijentkinja sa osteopenijom i  $2,78 \pm 1,89\%$  (srednja vrednost  $\pm$  SD) kod pacijentkinja bez osteopenije. Procenat žena koje su održale ili povećale BMD u zoni kuka tokom lečenja je bio 94,4% kod pacijentkinja sa osteopenijom i 96,4% kod pacijentkinja bez osteopenije.

Lek Angeliq je takođe imao efekta na BMD lumbalnog dela kičme. Povećanje nakon 2 godine je bilo  $5,61 \pm 3,34\%$  (srednja vrednost  $\pm$  SD) kod žena sa osteopenijom i  $4,92 \pm 3,02\%$  (srednja vrednost  $\pm$  SD) kod žena bez osteopenije.

Procenat žena sa osteopenijom koje su održale ili poboljšale BMD u lumbalnoj zoni tokom lečenja je bio 100%, dok je taj procenat bio 96,4% kod žena bez osteopenije.

- Antimineralokortikoidna aktivnost

Drospironon ima karakteristike antagoniste aldosterona što dovodi do snižavanja krvnog pritiska kod hipertenzivnih žena. U dvostrukoj slepoj placebo kontrolisanoj studiji, hipertenzivne žene u postmenopauzi na terapiji lekom Angeliq (n=123) tokom 8 nedelja su imale značajno smanjenje sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska (merenje manžetnom u odnosu na početnu vrednost -12/-9 mm Hg, korigovano za placebo efekat -3/-4 mm Hg; 24 h ambulatno mereni krvni pritisak u odnosu na početnu vrednost -5/-3 mm Hg, korigovano za placebo efekat -3/-2 mm Hg).

Lek Angeliq ne treba primenjivati za lečenje hipertenzije. Žene sa hipertenzijom potrebno je lečiti u skladu sa terapijskim smernicama za lečenje hipertenziju.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Drospironon

- Resorpcija

Nakon oralne primene drospironon se brzo i potpuno resorbuje. Pri jednokratnoj primeni, najviši nivo u serumu od oko 21,9 nanograma/mL se dostiže oko 1 sat nakon unosa. Nakon ponovljene primene, maksimalna koncentracija u stanju ravnoteže od 35,9 nanogram/mL se postiže nakon oko 10 dana. Apsolutna bioraspoloživost je između 76 i 85%. Istovremen unos hrane nije uticao na bioraspoloživost.

- Distribucija

Nakon oralne primene, nivoi drospironona u serumu se smanjuju u dve faze, koje se karakterišu terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 35-39 sati. Drospironon se u serumu vezuje za albumin i ne vezuje se za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG, engl. *sex hormone binding globulin*) ili globulin koji vezuje kortikoide (CBG, engl. *corticoid binding globulin*). Samo 3-5% ukupne koncentracije leka u serumu je prisutno u obliku slobodnog steroida. Srednja vrednost volumena distribucija drospironona iznosi 3,7-4,2 L/kg.

- Biotransformacija

Drospirenon se obimno metaboliše nakon oralne primene. Glavni metaboliti u plazmi su kiseli oblik drospirenona koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena i 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat koji nastaje redukcijom i posledičnom sulfatacijom. Oba glavna metabolita su farmakološki neaktivna. Drospirenon je takođe podložan oksidativnom metabolizmu katalozovanim pomoću CYP 3A4.

- Eliminacija

Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi 1,2-1,5 mL/min/kg i pokazuje varijabilnost između osoba od oko 25%. Drospirenon se izlučuje samo u tragovima u neizmenjenom obliku. Metaboliti drospirenona se izlučuju fecesom i urinom sa odnosom ekskrecije od oko 1,2 do 1,4. Poluvreme eliminacije metabolita urinom i fecesom je oko 40 sati.

- Uslovi stanja ravnoteže i linearnost

Nakon dnevne oralne primene leka Angeliq, koncentracije drospirenona su dostigle stanje ravnoteže posle oko 10 dana. Nivoi drospirenona u serumu su se akumulirali sa faktorom od oko 2 do 3 kao posledica odnosa terminalnog poluvremena eliminacije i intervala između doziranja. U stanju ravnoteže, srednja vrednost koncentracije drospirenona u serumu fluktuiru u rasponu 14–36 nanograma/mL nakon primene leka Angeliq. Farmakokinetika drospirenona je dozno zavisna u rasponu doziranja od 1 do 4 mg.

### **Estradiol**

- Resorpcija

Nakon oralne primene, estradiol se brzo i potpuno resorbuje. Tokom resorpcije i prvog prolaza kroz jetru, estradiol se obimno metaboliše, smanjujuću tako apsolutnu bioraspoloživost estrogena nakon oralne primene do oko 5% primenjene doze. Maksimalne koncentracije od oko 22 pikograma/mL su dostignute 6-8 sati nakon pojedinačne oralne primene leka Angeliq. Unos hrane nije uticao na bioraspoloživost estradiola u poređenju sa unosom leka na prazan stomak.

- Distribucija

Nakon oralne primene leka Angeliq, uočavaju se samo postepene promene nivoa estradiola u serumu, unutar intervala primene od 24 sata. Usled velikog *pool*-a estrogen-sulfata i glukuronida i cirkulaciji sa jedne strane i enterohepatične recirkulacije sa druge strane, terminalno poluvreme eliminacije estradiola predstavlja složeni parametar koji zavisi od svih ovih procesa, a u rasponu je između 13-20 sati nakon oralne primene.

Estradiol se nespecifično vezuje za serumski albumin a specifično za SHBG. Samo je 1-2% cirkulišućeg estradiola prisutno u obliku slobodnog steroida, dok je 40-45% je vezano za SHBG. Pravidni volumen distribucije estradiola nakon jednokratne intravenske primene iznosi oko 1 L/kg.

- Biotransformacija

Estradiol se brzo metaboliše i osim estrona i estron-sulfata, formira se veliki broj drugih metabolita i konjugata. Estron i estriol su poznati kao farmakološki aktivni metaboliti estradiola; samo se estron javlja u relevantnim koncentracijama u plazmi. Estron dostiže oko 6-struko više vrednosti u plazmi od estradiola. Nivoi estronskih konjugata u plazmi su oko 26 puta viši od odgovarajućih koncentracija slobodnog estrona.

- Eliminacija

Metabolički klirens estradiola iznosi oko 30 mL/min/kg. Metaboliti estradiola se izlučuju putem urina i žuči sa poluvremenom eliminacije od oko 1 dan.

- Uslovi stanja ravnoteže i linearnost

Nakon dnevne oralne primene leka Angeliq, koncentracije estradiola dostižu stanje ravnoteže posle oko pet dana. Nivoi estradiola u serumu se akumuliraju približno dvostruko. Oralno primenjen estradiol indukuje formiranje SHBG koji utiče na distribuciju u odnosu na proteine seruma, izazivajući povećanje za SHBG vezane frakcije i smanjenje za albumin vezane i nevezane frakcije, što ukazuje na nelinearnost farmakokinetike estradiola nakon unosa leka Angeliq. Sa intervalom doziranja od 24 sata, srednja vrednost koncentracije estradiola u serumu u stanju ravnoteže fluktuirala u rasponu 20-43 pikograma/mL nakon primene leka Angeliq. Farmakokinetika estradiola je proporcionalna dozi pri dozama od 1 i 2 mg.

### Posebne populacije

- Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pojedinačne oralne doze od 3 mg DRSP u kombinaciji sa 1 mg estradiola (E2) je ocenjena kod 10 pacijentkinja sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) i 10 zdravih ispitanika ženskog pola, uparenih prema starosti, težini i podataka o pušenju u anamnezi. Profili srednja vrednost koncentracije DRSP u serumu-vreme su bili uporedivi u obe grupe žena tokom faza resorpcije/distribucije, sa sličnim  $C_{max}$  i  $t_{max}$  vrednostima, što ukazuje da oštećenje funkcije jetre nije uticalo na brzinu resorpcije. Prosečno terminalno poluvreme eliminacije je bio oko 1,8 puta duže, a oko 50% smanjenje u prividnom oralnom klirensu ( $CL/f$ ) je uočeno kod dobrovoljaca sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa onima sa normalnom funkcijom jetre.

- Oštećenje funkcije bubrega

Efekat renalne insuficijencije na farmakokinetiku DRSP (3 mg dnevno tokom 14 dana) je ispitan kod ispitanika ženskog pola sa normalnom funkcijom bubrega i sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega. U stanju ravnoteže tokom lečenja drospirenonom, nivoi DRSP u serumu u grupi sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $CL_{cr}$ , 50-80 mL/min) su se mogli uporediti sa onima u grupi sa normalnom funkcijom bubrega ( $CL_{cr}$ , >80 mL/min). Nivoi DRSP u serumu su bili u proseku 37% viši u grupi sa umerenom disfunkcijom bubrega ( $CL_{cr}$ , 30-50 mL/min) u poređenju sa onima u grupi sa normalnom funkcijom bubrega. Linearna regresiona analiza vrednosti DRSP PIK(0-24 sati) u odnosu na klirens kreatinina je otkrila povećanje od 3,5% sa smanjenjem od 10 mL/min klirensa kreatinina. Ne očekuje se da je blago povećanje klinički značajno.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Studije na životinjama sa estradiolom i drospirenonom su pokazale očekivane estrogene i gestagene efekte. Nema dodatnih pouzdanih prekliničkih podataka namenjenih propisivaču koji već nisu uključeni u ostale odeljke *Sažetka karakteristika leka*.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

Laktoza monohidrat

Skrob, kukuruzni

Skrob, preželatinizovan

Povidon 25 000

Magnezijum-stearat (E470b)

#### Film omotač:

Hipromeloza (5 cP)

Makrogol 6000

Talk (E553b)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek Angeliq ne zahteva posebne uslove čuvanja.  
Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister od providnog polivinil filma (250 µm)/aluminijumske folije (20 µm) sa 28 film tableta sa odštampanim danima u nedelji.  
Spoljašnje pakovanja je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 28 film tableta), koji se nalazi u držaču u obliku novčanika, i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O. BEOGRAD  
Omladinskih brigada 88b, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02022-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 25.05.2006.  
Datum poslednje obnove dozvole: 21.12.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2016.