

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Angeliq 1 mg/2 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene: 1 mg de estradiol (como estradiol hemihidrato) y 2 mg de drospirenona.

Excipiente con efecto conocido: 48,2 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido redondo, rojo intermedio, con caras convexas, con las letras DL grabadas en una de las caras, dentro de un hexágono regular.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas desde hace más de 1 año.

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis.

(Ver también la sección 4.4)

La experiencia con el tratamiento de mujeres mayores de 65 años de edad es limitada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Las mujeres que no reciben terapia hormonal sustitutiva (THS), o las que cambian a partir de otro producto de combinación en régimen de administración continuo, pueden empezar el tratamiento en cualquier momento. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de THS combinada, secuencial o cíclica, deben empezar el tratamiento al día siguiente de finalizar el régimen anterior.

##### Posología

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster es para 28 días de tratamiento.

##### Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse enteros, con algo de líquido. La toma de alimentos no influye en la administración de Angeliq. El tratamiento es continuo, lo que significa que se debe continuar con el siguiente envase sin interrupción. Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse una hemorragia vaginal.

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe usar la menor dosis eficaz.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver también la sección 4.4).

## Información adicional en poblaciones especiales

### Población pediátrica

Angeliq no está indicado para el uso en niños y adolescentes.

### Población geriátrica

No existen datos que sugieran una necesidad de ajustar la dosis en pacientes ancianos. En mujeres de 65 años o más, ver sección 4.4.

### Pacientes con insuficiencia hepática

La drospirenona es bien tolerada en mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave (ver sección 4.3).

### Pacientes con insuficiencia renal

Se ha observado un leve aumento de la exposición a la drospirenona en mujeres con insuficiencia renal leve o moderada, pero no se espera que tenga relevancia clínica (ver sección 5.2). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal grave (ver sección 4.3).

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hemorragia genital sin diagnosticar.
- Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Las pruebas referentes a los riesgos asociados con el tratamiento de THS en menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

### Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o de reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica personal y familiar completa. Esta historia y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la exploración física (que incluirá la pelvis y las mamas). Durante el tratamiento, se recomienda realizar controles periódicos, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Debe indicarse a las mujeres qué cambios de las mamas han de notificar a su médico o enfermera. Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen adecuadas, p. ej. mamografía, según las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, adaptadas a las necesidades clínicas de cada paciente.

### Trastornos que requieren supervisión

Deberá vigilarse estrechamente a la paciente si está presente, se ha producido previamente y/o ha empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican seguidamente. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Angeliq, en concreto:

- Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis.
- Factores de riesgo tromboembólicos (ver más adelante).
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., familiares de primer grado con cáncer de mama.
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (intensa).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

#### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Nuevo inicio de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

#### Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por ciclo de un mes / 28 días o de terapia continua combinada con estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, evita el incremento de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos.

Puede aparecer hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado aparecen tras llevar un tiempo en tratamiento, o continúan después de interrumpir el mismo, debe estudiarse la razón, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

#### Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI), y otros estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos combinados con progestágenos como THS, que empieza a manifestarse después de unos 3 años (ver sección 4.8). El incremento del riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, retornando a los valores basales después de algunos años (como mucho cinco) de suspender el mismo. La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

#### Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, una historia personal o familiar, la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo / periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

#### Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno y progestágeno.

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Como el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

#### Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógenos solos y la combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

#### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

### Otros trastornos

Los estrógenos pueden producir retención de líquidos, por lo que debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia hormonal estrogénica o sustitutiva, ya que se han notificado casos excepcionales de aumentos significativos de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a pancreatitis por dicha causa en pacientes tratadas con estrógenos.

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), produciendo un incremento de los niveles totales de hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (cromatografía por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (radioinmunoensayo). La recaptación de T3 mediante resina está disminuida, reflejando la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, tales como: la globulina de unión a corticoides (GBC), o la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), conduciendo a un incremento de los corticosteroides circulantes y de los esteroides sexuales, respectivamente. No se observan cambios en las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

El componente progestagénico de Angeliq es un antagonista de la aldosterona que presenta unas débiles propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no es de esperar un incremento en los niveles séricos de potasio. Sin embargo, en un estudio clínico en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que utilizaron concomitantemente fármacos ahorradores de potasio; tales como inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas del receptor de angiotensina II o AINEs (antiinflamatorios no esteroídicos); los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, aunque no de forma significativa, durante la toma de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia, particularmente durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio (ver también sección 4.5).

Las mujeres con presión arterial elevada pueden experimentar una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con Angeliq debido a la actividad antagonista de la aldosterona de drospirenona (ver sección 5.1). Angeliq no debe usarse para el tratamiento de la hipertensión. Las mujeres con hipertensión deben ser tratadas según las guías clínicas de hipertensión.

Puede producirse ocasionalmente cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen THS.

Este medicamento contiene 46 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nota: La información de prescripción de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales:

#### Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

*Sustancias que aumentan el aclaramiento de hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática):*

El metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos) puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las

enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamacepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (*hypericum perforatum*).

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

La inducción de la enzima se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

#### *Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales:*

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos o de las progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes del VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada.

#### *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):*

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, de los estrógenos o de ambos. En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / estradiol (1,5 mg/día), la administración conjunta con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4) durante 10 días aumentó el AUC (0-24h) de la drospirenona 2,30 veces (90% IC: 2,08, 2,54). No se observó ningún cambio para el estradiol, aunque el AUC (0-24h) de su metabolito menos potente (estrona) aumentó 1,39 veces (90% IC: 1,27, 1,52).

#### Efecto de Angeliq sobre otros medicamentos

La drospirenona *in vitro* es capaz de inhibir de débil a moderadamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Según los estudios sobre interacciones *in vivo* en mujeres voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo, mediado por las enzimas del citocromo P450, de otros fármacos.

Es improbable que el uso concomitante de Angeliq y AINEs (antiinflamatorios no esteroídicos), inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina)/ antagonistas del receptor de angiotensina II aumente los niveles séricos de potasio. No obstante, el uso simultáneo de estos tres tipos de medicamentos puede producir un discreto incremento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y medicamentos antihipertensivos pueden experimentar una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4).

Otras formas de interacción

#### *Pruebas de laboratorio*

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo globulina de unión a hormonas sexuales y las fracciones de lípidos



/ lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y de la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de renina en plasma y la aldosterona en plasma inducida por su moderada actividad antimineralocorticoide.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Angeliq no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Angeliq, debe suspenderse su administración cuanto antes. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a drospirenona durante embarazos. En estudios en animales se constató toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los resultados de la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora en relación con la exposición fetal inadvertida a las combinaciones de estrógenos con otros progestágenos no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

##### Lactancia

Angeliq no está indicado durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Angeliq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### 4.8. Reacciones adversas

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias están basadas en los datos de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas fueron recogidas en 7 ensayos clínicos de Fase III (n=2.424 mujeres) y consideradas, al menos, posiblemente relacionadas causalmente con Angeliq (E2 1 mg / DRSP dosis de 0,5; 1; 2; o 3 mg). Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dolor mamario (> 10%) y hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento (> 10%). Las irregularidades del sangrado habitualmente desaparecen durante el tratamiento continuado (ver sección 5.1). La frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del peso o disminución del peso, anorexia, aumento del apetito, hiperlipidemia	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo	Trastornos del sueño, ansiedad, disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, disminución de la capacidad de concentración, mareo	Vértigo
Trastornos oculares		Trastorno ocular, alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Trastornos cardíacos		Palpitación	
Trastornos vasculares		Embolismo, trombosis venosa, hipertensión, migraña, tromboflebitis, varices	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, aumento de tamaño del abdomen	Trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto	
Trastornos hepatobiliares		Valores anómalos en las pruebas de función hepática	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Trastorno de la piel, acné, alopecia, prurito, rash, hirsutismo, trastorno del cabello	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, calambres musculares	Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Trastornos del tracto urinario, infecciones del tracto urinario	



<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Neoplasia benigna de mama, aumento de tamaño de las mamas, aumento de tamaño de los miomas uterinos, neoplasia benigna del cuello del útero, trastorno menstrual, secreción genital	Carcinoma de mama, hiperplasia endometrial, neoplasia benigna de útero, mamas fibroquísticas, trastorno uterino, trastorno ovárico, trastorno del cuello de útero, dolor pélvico, trastorno vulvovaginal, candidiasis vaginal, vaginitis, sequedad vaginal	Salpingitis, galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema localizado	Edema generalizado, dolor torácico, malestar, aumento de la sudoración	Escalofríos

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación se recogen los efectos adversos clasificados por el investigador como, al menos, posiblemente relacionados con el tratamiento con Angeliq, que fueron recogidos en dos estudios clínicos en mujeres hipertensas.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipercalemia.

#### Trastornos cardíacos

Fallo cardíaco, fibrilación auricular, intervalo QT prolongado, cardiomegalia.

#### Exploraciones complementarias

Aumento de la aldosterona en sangre.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados en asociación a los productos de THS: Eritema nudoso, eritema multiforme, cloasma y dermatitis hemorrágica.

#### Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama hasta 2 veces mayor. Cualquier aumento del riesgo en usuarias de terapia con estrógenos solos es sustancialmente menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno. El nivel de riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4). Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorio controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

#### **Million Women Study – riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso**

<b>Rango de edad (años)</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que no han sido nunca usuarias de THS en un periodo de 5 años<sup>a</sup></b>	<b>Relación del riesgo<sup>b</sup></b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)</b>
		<b>THS con estrógenos solos</b>	

50-65	9-12	1,2	1-2 (0 - 3)
		<b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>	
50-65	9-12	1,7	6 (5 - 7)

<sup>a</sup> Procedente de incidencias basales en países desarrollados.

<sup>b</sup> Relación del riesgo global. La relación del riesgo no es constante pero se incrementará al aumentar la duración de uso

Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

<b>Estudios WHI en EEUU – riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso</b>			
<b>Rango de edad (años)</b>	<b>Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años</b>	<b>Relación del riesgo y IC 95%</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)</b>
<b>EEC estrógenos solos</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1.0)	-4 (-6 – 0) <sup>a</sup>
<b>EEC+MPA estrógeno+ progestágeno <sup>b</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

<sup>a</sup> estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama.

<sup>b</sup> Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las no usuarias.

### Cáncer de endometrio

#### Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógenos solos ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso del estrógeno solo y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía de 5 a 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia con estrógenos solos, durante al menos 12 días por ciclo, puede evitar este incremento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó un mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43; IC del 95%: 1,31 - 1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

<b>Estudios WHI en EEUU – riesgo adicional de TEV después de 5 años de uso</b>			
<b>Rango de edad (años)</b>	<b>Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años</b>	<b>Relación del riesgo y 95%IC</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS</b>
		<b>Estrógenos solos orales <sup>a</sup></b>	
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
		<b>Combinación de estrógeno-progestágeno oral</b>	
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

<sup>a</sup> Estudio en mujeres sin útero

#### Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno-progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapias con estrógenos solos y con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento hasta 1,5 veces mayor de riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero al ser el riesgo basal fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

#### **Estudios WHI combinados – riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico <sup>a</sup> en 5 años de uso**

<b>Rango de edad (años)</b>	<b>Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años</b>	<b>Relación del riesgo y 95%IC</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años</b>
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

<sup>a</sup> No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógenos / progestágeno

- Enfermedades de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mayores de 65 años (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

En estudios clínicos realizados en varones, fueron bien toleradas dosis de hasta 100 mg de drospirenona. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden aparecer son náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes y en algunas mujeres, hemorragia vaginal. No existen antídotos específicos y, por lo tanto, el tratamiento debe ser sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinación, código ATC: G03FA17.

#### Estradiol

Angeliq contiene 17 $\beta$ -estradiol sintético, que es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Sustituye la falta de producción de estrógenos de las mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea que aparece después de la menopausia o la ovariectomía.

#### Drospirenona

Drospirenona es un progestágeno sintético.

Como los estrógenos estimulan el crecimiento del endometrio, los estrógenos, sin oposición, aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. La adición de un progestágeno reduce, pero no elimina, el riesgo de hiperplasia endometrial inducido por el estrógeno en mujeres no histerectomizadas.

Drospirenona presenta actividad antagonista de la aldosterona. Por ello, se pueden observar aumentos en la eliminación de sodio y agua y disminución en la excreción de potasio.

En estudios con animales, drospirenona carece de actividad estrogénica, glucocorticoidea o antiglucocorticoidea.

#### Información sobre estudios clínicos:

- Alivio de los síntomas de déficit de estrógenos y de los patrones de sangrado

Se logró un alivio de los síntomas menopáusicos durante las primeras semanas de tratamiento.

Se observó amenorrea en el 73% de las mujeres durante los meses 10-12 del tratamiento. Apareció hemorragia por disrupción y/o manchado en el 59% de las mujeres durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 27% durante los 10-12 meses de tratamiento.

- Prevención de la osteoporosis

En la menopausia, el déficit de estrógenos se asocia a un aumento del recambio óseo y a una reducción de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea depende de la dosis. Parece que la protección es eficaz mientras dura el tratamiento. Después de suspender el tratamiento con THS la pérdida de masa ósea se produce a un ritmo similar al de mujeres que no han sido tratadas.

La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

Tras 2 años de tratamiento con Angeliq, el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera fue del  $3,96 \pm 3,15\%$  (media  $\pm$  DE) en pacientes osteopénicas y del  $2,78 \pm 1,89\%$  (media  $\pm$  DE) en pacientes no osteopénicas. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron su DMO en la zona de la cadera durante el tratamiento fue del 94,4% en pacientes osteopénicas y del 96,4% en pacientes no osteopénicas. Angeliq también tuvo efecto sobre la DMO de la columna lumbar. El aumento al cabo de 2 años fue del  $5,61 \pm 3,34\%$  (media  $\pm$  DE) en pacientes osteopénicas y del  $4,92 \pm 3,02\%$  (media  $\pm$  DE) en pacientes no osteopénicas. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron su DMO en la zona de la columna lumbar durante el tratamiento fue del 100% en pacientes osteopénicas y del 96,4% en pacientes no osteopénicas.

- Actividad antimineralcorticoide

Drospirenona (DRSP) es un antagonista de la aldosterona con propiedades que tienen como resultado una disminución de la presión arterial en mujeres hipertensas. En un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo, las mujeres postmenopáusicas hipertensas tratadas con Angeliq (n=123) durante 8 semanas tuvieron una disminución significativa de los valores de presión arterial sistólica/diastólica (medición en consulta con esfigmomanómetro *versus* valores basales -12/-9 mm Hg, corregida por efecto placebo -3/-4 mm Hg; medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 h *versus* valores basales -5/-3 mm Hg, corregida por efecto placebo -3/-2 mm Hg).

Angeliq no debe usarse para el tratamiento de la hipertensión. Las mujeres con hipertensión deben ser tratadas según las guías clínicas de hipertensión.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Drospirenona

#### Absorción

Tras su administración oral, drospirenona se absorbe rápida y completamente. Tras una administración única se alcanzan niveles séricos máximos de 21,9 ng/ml aproximadamente una hora después de la ingestión. Tras la administración reiterada se alcanza una concentración máxima en estado de equilibrio de 35,9 ng/ml al cabo de 10 días aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es del 76 al 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad.

#### Distribución

Tras su administración oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases, que se caracterizan por una semivida terminal media de 35 a 39 horas aproximadamente. Drospirenona se une a la albúmina sérica y no lo hace a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). Sólo del 3 al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero se encuentran como esteroides libres. El volumen aparente medio de distribución de drospirenona es de aproximadamente 3,7-4,2 l/kg.

#### Biotransformación

Drospirenona es ampliamente metabolizada tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formado por la reducción y posterior sulfatación. Ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por el CYP3A4.

#### Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg, mostrando una variabilidad entre sujetos del 25% aproximadamente. Sólo se eliminan mínimas cantidades de drospirenona intacta. Los metabolitos de drospirenona se eliminan por heces y orina, con una razón de eliminación de 1,2 a 1,4 aproximadamente. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

#### Condiciones del estado estacionario y linealidad

Tras la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones de drospirenona alcanzaron un estado estacionario al cabo de 10 días aproximadamente. Los niveles séricos de drospirenona aumentaron, multiplicándose de 2 a 3, como consecuencia de la razón entre la semivida terminal y el intervalo posológico. En fase de estado estacionario, los niveles séricos medios de drospirenona fluctuaron en el rango de 14 a 36 ng/ml tras la administración de Angeliq. La farmacocinética de drospirenona es proporcional a la dosis si ésta es de 1 a 4 mg.

#### Estradiol

#### Absorción

Tras su administración oral, el estradiol se absorbe rápida y completamente. Durante la absorción y el primer paso hepático, el estradiol sufre un intenso metabolismo, lo que reduce la biodisponibilidad absoluta del estrógeno tras su administración por vía oral al 5% de la dosis, aproximadamente. Se alcanzaron concentraciones máximas, de aproximadamente 22 pg/ml, 6-8 horas después de una única administración oral de Angeliq. La ingesta de alimentos no afectó a la biodisponibilidad del estradiol, en comparación con la toma del fármaco con el estómago vacío.

#### Distribución

Tras la administración oral de Angeliq, sólo se observan cambios graduales de los niveles séricos de estradiol con intervalos de administración de 24 horas. Debido a la elevada cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógenos circulantes por un lado y a la recirculación enterohepática por otro, la semivida terminal del estradiol representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y que dura aproximadamente 13 a 20 horas tras la administración por vía oral.

El estradiol se une no específicamente a la albúmina sérica y específicamente a la SHBG. Sólo aproximadamente el 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre y el 40-45% se encuentra unido a la SHBG. El volumen de distribución aparente del estradiol tras una administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

#### Biotransformación

El estradiol se metaboliza rápidamente y se forma una gran cantidad de metabolitos y conjugados, aparte de estrona y sulfato de estrona. Se sabe que la estrona y el estriol son metabolitos farmacológicamente activos

del estradiol; sólo la estrona aparece en concentraciones relevantes en plasma. La estrona alcanza concentraciones séricas aproximadamente 6 veces superiores que las del estradiol. Los niveles séricos de los conjugados de estrona son aproximadamente 26 veces mayores que las correspondientes concentraciones de estrona libre.

#### Eliminación

Se ha observado que el aclaramiento metabólico es de 30 ml/min/kg aproximadamente. Los metabolitos del estradiol se eliminan por orina y bilis, con una semivida de 1 día aproximadamente.

#### Condiciones del estado estacionario y linealidad

Tras la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones de estradiol alcanzaron el estado estacionario al cabo de 5 días aproximadamente. Los niveles séricos de estradiol se multiplicaron por 2, aproximadamente. El estradiol administrado por vía oral induce la formación de SHBG, lo cual influye en la distribución respecto a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción ligada a SHBG y un descenso de la fracción ligada a la albúmina y de la fracción libre, que indica una no linealidad de la farmacocinética del estradiol tras la ingestión de Angeliq. Con un intervalo posológico de 24 horas, los niveles séricos medios en estado de equilibrio de estradiol fluctúan entre 20 y 43 pg/ml tras la administración de Angeliq. La farmacocinética de estradiol depende de la dosis si ésta es de 1 y 2 mg.

#### Poblaciones especiales

- Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis oral única de 3 mg de DRSP en combinación con 1 mg de estradiol (E2) fue evaluada en 10 mujeres con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y 10 mujeres sanas ajustadas por edad, peso e historia de tabaquismo. Los perfiles de las concentraciones- tiempo medias de drospirenona en suero fueron comparables en ambos grupos de mujeres durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de C<sub>max</sub> y t<sub>max</sub>, sugiriendo que la velocidad de absorción no se afectó por la insuficiencia hepática. En voluntarias con insuficiencia hepática moderada se observó que la semivida terminal media fue aproximadamente 1,8 veces mayor y una disminución en el aclaramiento oral aparente (CL/f) de aproximadamente el 50%, en comparación con las presentaban una función hepática normal.

- Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la DRSP (3 mg diariamente durante 14 días) fue investigado en mujeres con función renal normal y con insuficiencia renal leve y moderada. En la fase de equilibrio del tratamiento con DRSP, los niveles séricos de DRSP en el grupo con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CL<sub>cr</sub>, 50-80 ml/min) fue comparable con aquellos en el grupo con función renal normal (CL<sub>cr</sub>, >80 ml/min). Los niveles séricos de DRSP fueron superiores en un 37% de media en el grupo con insuficiencia renal moderada (CL<sub>cr</sub>, 30-50 ml/min) comparado con aquellos del grupo con función renal normal. El análisis de regresión lineal de los valores de la DRSP AUC (0-24 horas) en relación con el aclaramiento de creatinina reveló un incremento del 3,5% con una reducción de 10ml/min en el aclaramiento de creatinina. No es de esperar que este leve aumento tenga relevancia clínica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios en animales con estradiol y drospirenona han demostrado los efectos estrógenicos y gestagénicos esperados. No hay datos preclínicos de relevancia para el médico que puedan añadirse a aquellos ya incluidos en otras secciones de esta Ficha Técnica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona

Estearato de magnesio (E470b)



Recubrimiento:  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 6000  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Película transparente de polivinilo (250 µm) / lámina de aluminio (20 µm). Blíster calendario (con los días de la semana impresos) con 28 comprimidos.

Envase con 28 comprimidos.

Envase con 3x28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer Hispania, S.L.  
Av. Baix Llobregat, 3 - 5  
08970 Sant Joan Despí – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.583

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de autorización: 11/09/2003

Fecha de revalidación: 21/01/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2016