

- **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Angeliq 1 mg/2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate d'estradiol) et 2 mg de drospirénone.

Excipient : 46 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé rond, de couleur rouge moyen, à faces convexes, inscription en creux sur une face des lettres DL dans un hexagone régulier.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
(Voir également la rubrique 4.4).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2 Posologie et mode d'administration

S'il s'agit d'une première prescription chez des femmes n'ayant jamais reçu de traitement hormonal substitutif (THS) ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé à n'importe quel moment. En revanche, s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné séquentiel ou cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du traitement précédent.

Posologie

Un comprimé par jour. Chaque plaquette thermoformée contient le traitement nécessaire pour 28 jours.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, pendant ou en dehors des

repas. Le traitement est continu, ce qui signifie que la plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente. Les comprimés doivent être pris, de préférence, à la même heure chaque jour. En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dès que possible. Au-delà de 24 heures, il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire. Si plusieurs comprimés sont oubliés, des saignements vaginaux peuvent apparaître.

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée. Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Angeliq n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez les personnes âgées.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

Chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée, la drospirénone est bien tolérée (voir rubrique 5.2). Angeliq est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Chez les femmes dont la fonction hépatique est altérée, une surveillance étroite est nécessaire et en cas de détérioration des marqueurs de la fonction hépatique, l'utilisation du THS doit être arrêtée (voir rubrique 4.4).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

Chez les femmes atteintes d'une insuffisance rénale légère à modérée, une légère augmentation de l'exposition à la drospirénone a été observée, toutefois sans pertinence clinique (voir rubrique 5.2). Angeliq est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre)
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde)
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- Thrombophilie connue (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Insuffisance rénale sévère ou altération rénale aiguë
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Porphyrie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les données sur les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible niveau de risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice / risque pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications (rubrique 4.3) et précautions d'emploi (rubrique 4.4). Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent en être informées quelles anomalies mammaires doivent être signalées à leur médecin ou à leur infirmière. Les examens, y compris d'imagerie médicale appropriée comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Angeliq, en particulier :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous)
- Facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein
- Hypertension
- Troubles hépatiques (par exemple adénome hépatique)
- Diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraines ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux systémiques
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Epilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Nouvel épisode de céphalées de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogènes seuls est 2 à 12 fois plus élevée que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou un traitement oestroprogestatif combiné continue prévient l'augmentation du risque associé au THS à base d'estrogène seul.

Des métrorragies et du spotting peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement oestroprogestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'oestrogènes seuls; ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement oestroprogestatif combiné

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative Study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS oestroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par oestrogènes seuls

L'étude Women's Health Initiative (WHI) n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant un THS à base d'oestrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène-progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développer un accident thrombo-embolique veineux (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement (voir rubrique 4.8).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont notamment : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation à long terme, antécédents personnels ou familiaux, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Les patientes présentant une thrombophilie connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux et le THS pourrait majorer ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Afin de prévenir le risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées après toute intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée consécutive à une chirurgie, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents personnels d'accident thrombo-embolique veineux mais avec un parent au premier degré présentant des antécédents de thrombose survenue à un âge relativement jeune, un dépistage peut être proposé après une discussion approfondie concernant ses limites (seule une proportion des thrombophilies sont identifiées par dépistage). Si une thrombophilie est identifiée en rapport avec des antécédents familiaux de thrombose ou si la thrombophilie est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de ces déficits), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes traitées au long cours par anticoagulants, le rapport bénéfice-risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne (CAD)

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes, avec ou sans maladie coronarienne, qui ont reçu un THS combiné estroprogestatif ou à base d'estrogène seul. Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS combiné estroprogestatif est légèrement augmenté. Comme le risque absolu de base de maladie coronarienne est fortement dépendant de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne dus à l'utilisation de THS estroprogestatif est très faible chez les femmes en bonne santé et proches de la ménopause ; ce risque augmente néanmoins avec l'âge.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les thérapies combinées estrogène-progestatif ou à base d'estrogène seul sont associées à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec le délai écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque de base d'AVC étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes qui utilisent un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Cancer des ovaires

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques issues d'une vaste méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'estrogène seul ou sous THS combiné estroprogestatif. Ce risque devient apparent dans les 5 ans d'utilisation et diminue au fil du temps après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'étude WHI, donnent à penser que l'utilisation de THS combinés peut être associée à un risque similaire ou un risque légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

Hépatite C

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Autres affections

Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.

Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou à base d'estrogène seul après 65 ans.

La composante progestative d'Angeliq est un antagoniste de l'aldostérone, doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la majorité des cas, la concentration sérique de potassium demeure inchangée. Cependant, au cours d'une étude clinique, l'utilisation concomitante d'épargneurs potassiques (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ou les AINS) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée a engendré une légère augmentation non significative de la concentration sérique de potassium, durant la prise de drospirénone. De ce fait, il est recommandé de surveiller la kaliémie lors du premier mois de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale et une kaliémie initiale à la limite supérieure de la normale, et particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'épargneurs de potassium (voir également la rubrique 4.5).

Chez les femmes ayant une pression artérielle élevée, on peut observer une diminution de la pression artérielle sous traitement avec Angeliq en raison de l'activité anti-aldostérone de la drospirénone (voir rubrique 5.1). Toutefois, Angeliq ne doit pas être utilisée pour traiter l'hypertension. Les femmes souffrant d'hypertension doivent être traitées selon les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hypertension.

Un chloasma peut parfois survenir, essentiellement chez des patientes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes sujettes au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV pendant la prise d'un THS.

Chaque comprimé de ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Remarque : les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles :

Effets d'autres médicaments sur Angeliq

Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité des THS par induction enzymatique) :

Le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté en cas d'association à des médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier les iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex. les barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz) et éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Le métabolisme accru des estrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique et des modifications du profil des saignements utérins. L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

Molécules ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles:

Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées.

Molécules diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :

Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : clarithromycine, erythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de progestatifs et/ou d'estrogènes. Au cours d'une étude à doses multiples, l'administration concomitante d'une association de drospirénone (3 mg/jour) / estradiol (1,5 mg/jour) et d'un inhibiteur puissant du cytochrome P3A4, le kétoconazole, pendant 10 jours, a augmenté l'ASC (0-24 heures) de la drospirénone de 2,3 fois (intervalle de confiance à 90 % : entre 2,08 et 2,54).

Aucune modification n'a été observée pour l'estradiol, cependant une augmentation de l'ASC de son métabolite le moins puissant, l'oestrone, de 1,39 fois a été observée (intervalle de confiance à 90 % : entre 1,27 et 1,52).

Influence d'Angeliq sur d'autres médicaments

In vitro, la drospirénone peut inhiber de façon faible à modérée les enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

D'après les résultats d'études d'interaction *in vivo* chez des femmes volontaires recevant de l'oméprazole, de la simvastatine ou du midazolam comme marqueur, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone à des doses de 3 mg et d'autres médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 est peu probable.

Une augmentation de la kaliémie lors de l'utilisation concomitante d'Angeliq et d'AINS, ou d'IEC ou d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II est peu probable. Cependant, l'utilisation concomitante de ces trois types de traitements peut entraîner une légère augmentation de la kaliémie, plus prononcée chez les femmes diabétiques.

Chez les femmes hypertendues recevant un traitement anti-hypertenseur, il est possible qu'Angeliq augmente la baisse de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Effets d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de la lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on peut s'attendre à ce qu'une interaction similaire existe. Ceci peut conduire à une réduction du contrôle des crises d'épilepsie chez les femmes prenant les deux médicaments de façon concomitante.

Autres interactions

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. De plus, des taux accrus d'ALAT ont également été observés avec le glécaprèvir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés.

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirin la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou

sans ribavirin, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (transporteuses) telles que les globulines de liaison des hormones sexuelles et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans une fourchette normale. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par sa faible activité antiminéralocorticoïde.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Angeliq n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par Angeliq impose l'arrêt immédiat du traitement. Aucune donnée clinique sur l'exposition à la drospirénone au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels chez la femme ne sont pas connus. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

Angeliq n'est pas indiqué durant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Angeliq n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables classés selon la classification par système organe MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés lors de 7 études cliniques de phase III (n = 2424 femmes) et ont été considérés comme pouvant être liés à Angeliq (1 mg d'estradiol associé à 0,5, 1, 2 ou 3 mg de drospirénone).

Les effets indésirables les plus communément rapportés ont été des mastodynies (>10%), et durant les premiers mois de traitement des saignements et des spottings (>10%). Les saignements irréguliers diminuent habituellement et leur fréquence décroît lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 5.1).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (<1/1000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie
Troubles du métabolisme et de la		Prise de poids ou perte de poids, anorexie, augmentation de l'appétit,	

nutrition		hyperlipémie	
Affections psychiatriques	Dépression, labilité émotionnelle, nervosité	Troubles du sommeil, anxiété, diminution de la libido.	
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies, altération des capacités de concentration, sensations vertigineuses	Vertiges
Affections oculaires		Affections oculaires, troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections vasculaires		Embolie, thromboses veineuses, hypertension, migraine, thrombophlébites, varices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées, gonflements abdominaux	Troubles gastro-intestinaux, diarrhées, constipation, vomissements, sécheresse buccale, flatulence, dysgueusie	
Affections hépatobiliaires		Tests de la fonction hépatique anormaux.	Lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous cutané.		Troubles cutanés, acné, alopecie, prurit, rash, hirsutisme, troubles du système pileux	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs des extrémités, douleurs dorsales, arthralgie, crampes musculaires.	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Troubles urinaires, infections urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein	Tumeurs mammaires bénignes, augmentation du volume mammaire, augmentation des fibromes utérins, tumeurs bénignes du col utérin, troubles menstruels, écoulement vaginal	Carcinome mammaire, hyperplasie de l'endomètre, tumeur bénigne de l'utérus, sein fibrokystique, affections utérines, affections ovariennes, affections du col, douleur pelvienne, affections vulvo-vaginales, candidose vaginale, vaginite, sécheresse vaginale.	Salpingite, galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Oedème localisé.	Œdème généralisé, douleur dans la poitrine, malaise, hypersudation.	Frissons.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liés.

Information complémentaire sur certaines populations

Les effets indésirables suivants considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au traitement par Angeliq, ont été enregistrés lors de deux études cliniques chez des femmes hypertendues.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperkaliémie

Affections cardiaques

Insuffisance cardiaque, flutter auriculaire, allongement de l'intervalle QT, cardiomégalie.

Investigations

Augmentation de l'aldostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été reportés en association avec les THS :

Erythème noueux, érythème multiforme, chloasma et dermatite hémorragique.

Risque de cancer du sein

- Une augmentation du risque jusqu'à être doublé d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est rapportée chez les femmes qui prennent une thérapie combinée oestrogène-progestatif pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) ^a	Risque ratio	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par oestrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association oestroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0

a Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²).

Remarque: étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par oestrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etudes US WHI - risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation			
Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio & IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans (IC 95%)
Estrogène seul (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
Estrogène + progestatifs (CEE + MPA)^b			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

a Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui n'a pas montré d'augmentation du cancer du sein.

b Quand l'analyse était restreinte aux femmes qui n'avaient pas reçu de THS avant l'étude, il n'y avait pas d'augmentation du risque visible pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les femmes non utilisatrices.

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). Selon la durée du traitement à base d'estrogène seul et la dose d'estrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement à base d'estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation de THS combiné (séquentiel ou continu) pendant cinq ans n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'estrogène seul ou combiné estroprogestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques met en évidence une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % 1,31 – 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui prennent un THS pendant 5 ans, le risque est d'environ 1 cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

Le THS est associé à un risque relatif multiplié par 1,3 à 3 de développer une thromboembolie veineuse (TEV), par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable durant la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après:

Etudes WHI - risque supplémentaire de TEV après 5 ans d'utilisation			
Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio & IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS
		THS oral à base d'estrogène seul^a	
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
		THS oral combiné estrogène/progestérone	
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

a Etude chez des femmes hystérectomisées.

Risque de maladie des artères coronaires

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS combiné estroprogestatif après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un traitement à base d'estrogène seul ou d'un traitement combiné estrogène/progestatif est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique.

Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation de THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base de l'AVC étant fortement dépendant de l'âge, le risque global d'AVC, chez les femmes qui utilisent un THS, augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique^a après 5 ans d'utilisation			
Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo après 5 ans	Risque ratio & IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS après 5 ans
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a Aucune différenciation faite entre AVC ischémique et AVC hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif

- Affections biliaires
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire
- Probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Lors d'études cliniques menées chez des volontaires de sexe masculin, la drospirénone a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 100 mg. Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements et des saignements de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe. Code ATC : G03FA17.

Estradiol

Angeliq contient du 17 β -estradiol synthétique, chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Drospirénone

La drospirénone est un progestatif synthétique.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées permet une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

La drospirénone est dotée d'une activité anti-aldostérone et peut donc entraîner une augmentation de l'excrétion hydrosodée et une diminution de l'excrétion potassique. Lors d'études menées chez l'animal, la drospirénone n'a fait preuve d'aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde.

Résultats d'essais cliniques

- Soulagement des symptômes de déficit en estrogènes et des saignements

Le soulagement des symptômes de la ménopause est apparu dès les premières semaines de traitement. Une aménorrhée a été rapportée chez 73% des femmes sur la période du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spottings sont apparus chez 59% des femmes lors des 3 premiers mois de traitement et chez 27% sur la période du 10^{ème} au 12^{ème} mois de traitement.

- Prévention de l'ostéoporose

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte

osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

Au bout de 2 ans de traitement par Angeliq, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche a été de $3,96 \pm 3,15\%$ (moyenne $\pm$ ET) chez des patientes ostéopéniques et de $2,78 \pm 1,89\%$ (moyenne $\pm$ ET) chez des patientes non ostéopéniques. Dans ces deux sous populations, le pourcentage de femmes dont la DMO de la hanche est restée identique ou a augmenté au cours du traitement a été de respectivement 94,4% et 96,4%.

Angeliq a également eu un effet sur la DMO de la colonne lombaire. L'augmentation au bout de 2 ans de traitement a été de $5,61 \pm 3,34\%$ (moyenne $\pm$ ET) chez les femmes ostéopéniques et de $4,92 \pm 3,02\%$ chez les non ostéopéniques, les pourcentages de femmes dont la DMO au niveau lombaire est restée identique ou a augmenté au cours du traitement étant respectivement de 100% et 96,4%.

- **Activité anti-minéralocorticoïde**

La drospirénone possède des propriétés anti-aldostérone qui peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle chez les femmes hypertendues. Une étude contrôlée en double aveugle versus placebo chez des femmes ménopausées hypertendues traitées par Angeliq (n = 123) pendant 8 semaines, a montré une diminution significative des valeurs de PA systolique et diastolique (valeurs mesurées au cabinet : -12/-9 mmHg par rapport à l'état basal, et -3/-4 mmHg après correction de l'effet placebo ; mesures effectuées en ambulatoire sur 24 h :-5/-3 mmHg par rapport à l'état basal et -3/-2 mmHg après correction de l'effet placebo).

Angeliq ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension. Les femmes souffrant d'hypertension doivent être traitées selon les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hypertension.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

- **Absorption**

L'absorption de la drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique, d'environ 21,9 ng/mL, est atteint au bout d'une heure environ. En cas d'administrations répétées, la concentration maximale à l'état d'équilibre de 35,9 ng/mL est atteinte au bout d'environ 10 jours. La biodisponibilité absolue de la drospirénone est comprise entre 76 et 85% et n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments.

- **Distribution**

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent selon un schéma biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 35 - 39 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais non à la SHBG (sex hormone binding globulin) ou à la CBG (corticoid binding globulin). Seulement 3 à 5% des concentrations sériques totales du produit se retrouvent sous forme de stéroïde libre. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 - 4,2 l/kg.

- **Biotransformation**

La drospirénone subit une métabolisation intense après administration orale. Les principaux

métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, formé par réduction puis sulfatation. Ces deux métabolites majeurs sont inactifs sur le plan pharmacologique. La drospirénone fait également l'objet d'un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP 3A4.

- **Elimination**

La vitesse de clairance métabolique sérique de la drospirénone est de 1,2 - 1,5 ml/min/kg, avec une variabilité inter-sujet d'environ 25%. La drospirénone est excrétée sous forme inchangée uniquement à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

- **Etat d'équilibre et linéarité**

A la suite d'une administration orale d'Angeliq, les concentrations de drospirénone atteignent leur état d'équilibre après environ 10 jours. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 2 à 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises. Les taux sériques moyens à l'équilibre de la drospirénone varient entre 14 et 36 ng/ml après administration d'Angeliq. La pharmacocinétique de la drospirénone est proportionnelle à la dose pour les doses comprises entre 1 et 4 mg.

Estradiol

- **Absorption**

Après administration orale, l'estradiol est rapidement et complètement absorbé. Il subit un important métabolisme au cours de l'absorption et du premier passage hépatique, ce qui réduit sa biodisponibilité absolue à environ 5% de la dose après administration orale. Après administration orale unique d'Angeliq, les concentrations maximales d'estradiol, d'environ 22 pg/ml, sont atteintes au bout de 6 à 8 heures. Les aliments n'ont aucune influence sur la biodisponibilité de l'estradiol, comparativement à une prise à jeun.

- **Distribution**

Après administration orale d'Angeliq, les concentrations sériques d'estradiol ne varient que graduellement entre les prises à intervalles de 24 heures. En raison de la quantité importante d'estrogènes circulants sous forme de dérivés sulfates et glucuronides et du recyclage entéro-hépatique de ces dérivés, la demi-vie terminale de l'estradiol est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et varie entre 13 et 20 heures après administration orale.

L'estradiol se fixe de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG. Environ 1-2% seulement de l'estradiol circulant se trouvent sous la forme de stéroïde libre, 40-45% étant liés à la SHBG. Après administration intraveineuse unique, le volume de distribution apparent de l'estradiol est d'environ 1 l/kg.

- **Biotransformation**

L'estradiol est rapidement métabolisé, en un grand nombre de métabolites et de conjugués, en plus de l'estrone et du sulfate d'estrone. L'estrone et l'estriol sont des métabolites pharmacologiquement actifs connus de l'estradiol, mais seul l'estrone atteint des concentrations plasmatiques significatives. Les concentrations sériques de l'estrone sont environ 6 fois supérieures à celles de l'estradiol, alors que celles des conjugués de l'estrone sont environ 26 fois supérieures aux concentrations correspondantes d'estrone libre.

- **Elimination**

La clairance métabolique est d'environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés par voies urinaire et biliaire, avec une demi-vie d'environ 1 jour.

- **Etat d'équilibre et linéarité**

Après administration orale quotidienne d'Angeliq, les concentrations d'estradiol atteignent un état d'équilibre au bout d'environ 5 jours. L'estradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2. L'administration orale d'estradiol stimule la formation de SHBG, ce qui influence sa distribution entre les protéines sériques, entraînant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine et de la fraction libre, traduisant ainsi une non-linéarité des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol après ingestion d'Angeliq. Avec un intervalle de 24 heures entre les prises d'Angeliq, les concentrations sériques moyennes d'estradiol à l'équilibre sont comprises entre 20 et 43 pg/ml. La pharmacocinétique de l'estradiol est dose-dépendante aux doses de 1 et 2 mg.

Populations particulières

- **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 3 mg de drospirénone associée à 1 mg d'estradiol (E2) a été évaluée chez 10 femmes présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) et chez 10 femmes appariées pour l'âge, le poids et le tabac. La cinétique de la drospirénone étant comparable entre les deux groupes pendant les phases d'absorption et de distribution avec des valeurs C_{max} et T_{max} identiques, suggérant que le dysfonctionnement hépatique ne modifie pas le taux d'absorption. La demi vie moyenne d'élimination était environ 1,8 fois plus élevée. Une diminution d'environ 50% de la clairance apparente (CL/f) a été observée chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée, comparés aux sujets sains.

- **Insuffisance rénale**

Les conséquences d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la drospirénone (3 mg par jour pendant 14 jours) ont été évaluées chez des sujets sains et chez des patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée. A l'état d'équilibre, les concentrations sériques moyennes de drospirénone chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance créatinine (Cl_{cr}), 50-80 ml/min) étaient comparables aux concentrations sériques chez les sujets sains (Cl_{cr} > 80 ml/min). Ces concentrations sériques étaient en moyenne supérieures de 37% pour les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} 30-50 ml/min). L'analyse de la régression linéaire des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) de la drospirénone (0-24h) en fonction de la clairance de la créatinine a révélé une augmentation de 3,5% pour une diminution de 10 ml/min de la clairance de la créatinine. Cette légère augmentation est sans conséquence clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études menées chez l'animal avec la drospirénone et l'estradiol ont confirmé les effets estrogéniques et progestogènes attendus. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles figurant déjà dans le RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Povidone
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage :
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer, rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Film transparent de polyvinyle (250 µm) / feuille d'aluminium (20 µm), plaquettes de 28 comprimés, mentionnant les jours de la semaine.
Les présentations sont 1x28 comprimés et 3x28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :	BE255227
Luxembourg:	2003100023
	1x 28 0354798
	3x 28 0354803

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 septembre 2003

Date de dernier renouvellement : 12 mars 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 08/2025