

Angeliq®

Film kaplı tablet

Formülü

Her bir film kaplı tablet 1 mg estradiol, 2 mg drospirenon ayrıca yardımcı madde olarak titanyum dioksit (E171) ve demir III oksit, kırmızı (E172) içerir.

Farmakolojik özellikleri*Farmakodinamik özellikleri*

Estradiolün etkileri:

Angeliq kimyasal ve biyolojik açılarından endojen insan estradiolüne özdeş sentezlenmiş 17 β -estradiol içerir. 17 β -estradiol menopozdaki kadınlarda estrogen üretim kaybını telafi eder ve menopozal semptomları hafifletir. Estrogenler menopoz veya overlerin çıkarılmasını takiben kemik kaybını önlerler.

Drospirenonun etkileri:

Drospirenon sentetik bir progestagendir. Estrogenler endometriyumun gelişmesini desteklerken, siklus içinde progestagenle kombine edilmemiş estrogenler endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestagen ilavesi histerektomi geçirmemiş kadınlarda estrogenin indüklediği endometriyal hiperplazi riskini azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz.

Drospirenon aldosteron antagonist aktivitesi gösterir. Bu nedenle sodyum ve su itrahında artış, potasyum itrahında azalma görülebilir.

Hayvan çalışmalarında drospirenon estrogenik, glukokortikoid veya antiglukokortikoid etki göstermemiştir.

Klinik Çalışma Bilgisi:

- Estrogen yetmezliği semptomlarında iyileşme ve kanama paterni

Menopozal semptomların hafiflemesi tedavinin ilk birkaç haftasında gerçekleşmiştir.

Amenore tedavinin 10-12. aylarında kadınların % 73'ünde görülmüştür. Kadınlarda kırılma kanaması ve/veya lekelenme tedavinin ilk üç ayında % 59, 10-12. aylarda % 27 oranında gözlenmiştir.

- Osteoporozun önlenmesi

Menopozdaki estrogen eksikliği artmış kemik döngüsü ve kemik kütlede azalma ile birliktedir. Estrogenin kemik mineral yoğunluğuna etkisi doza bağlıdır. Osteoporozun önlenmesi, tedavi sürdürüldüğü sürece devam eder. Hormon replasman tedavisi (HRT) kesildikten sonra kemik kütle kaybı tedavi edilmemiş kadınlarla benzer oranda olur.

WHI çalışması ve diğer çalışmaların meta-analizi HRT'nin ağırlıklı olarak sağlıklı kadınlarda yalnız veya progestagenle kombine kullanımının kalça, omur ve diğer osteoporotik kırıkların riskini azalttığını göstermiştir. HRT düşük kemik yoğunluğuna sahip ve/veya yerleşmiş osteoporozu olan kadınlarda da kırıkları önleyebilir, ancak bunun için sınırlı kanıt vardır.

Farmakokinetik özellikleri

• Drospirenon

Ağızdan alınan drospirenon hızla ve hemen hemen tümüyle absorbe edilir. İlacın maksimum serum düzeyleri olan 21.9 ng/ml'ye Angeliq'in tek bir dozundan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Tekrarlayan uygulama sonrasında maksimum kararlı durum konsantrasyonu olan 35.9 ng/ml'ye yaklaşık 10 gün sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı % 76-85 arasındadır. Aç ya da tok karnına alınımı, biyoyararlanımı etkilememektedir.

Oral uygulama sonrasında serum drospirenon düzeyleri yaklaşık 35-39 saatlik ortalama terminal yarılanma-ömrü ile karakterize iki faz halinde azalır. Drospirenon serum albuminine bağlanır. SHBG'e (seks hormonu bağlayıcı globulin) ya da CBG'e (kortikoid bağlayıcı globulin) bağlanmaz. Toplam serum ilaç konsantrasyonlarının sadece % 3-5'i serbest steroid halinde bulunur. Drospirenonun dağılım hacmi yaklaşık 3.7-4.2 l/kg'dır.

Plazmadaki ana metabolitleri drospirenonun asit formunda olup, farmakolojik olarak inaktiftirler.

Drospirenonun serumdan klerens hızı yaklaşık 1.2-1.5 ml/dak/kg'dır. Drospirenon sadece çok az miktarlarda değişmemiş olarak atılır. Yaklaşık 40 saatlik yarılanma ömrü olan metabolitler halinde feçes ile ve idrarla 1.2-1.4 oranında atılır.

• Estradiol

Ağızdan alınan estradiol hızla ve hemen hemen tamamıyla absorbe edilir. Absorpsiyon ve ilk karaciğer geçişi esnasında estradiol yoğun bir metabolizmaya uğrayarak, estrogenin mutlak biyoyararlanımının oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık % 5'ine düşmesine neden olur. Yaklaşık 22 pg/ml maksimum konsantrasyonlara Angeliq'in tek doz oral uygulamasından 6-8 saat sonrasında ulaşılır. Aç ya da tok karnına alınımı estradiolün biyoyararlanımını etkilememektedir.

Angeliq'in oral uygulaması sonrasında estradiolün serum düzeylerinin 24 saatlik uygulama aralığı içerisinde sadece göreceli olarak değiştiği gözlenmiştir.

Estradiol non-spesifik olarak serum albuminine ve spesifik olarak SHBG'e bağlanır. Dolaşan estradiolün sadece yaklaşık %1-2'si serbest steroid olarak bulunur, % 40-45'i SHBG'e bağlıdır.

Estradiol hızla metabolize edilir, estron ve estron sülfat yanında çok sayıda diğer metabolitler ve konjugatlar oluşur.

Metabolik klerens yaklaşık 30 ml/dak/kg olarak bulunmuştur. Estradiol metabolitleri idrar ve safra yoluyla yaklaşık 1 günlük yarılanma ömrü ile itrah edilir.

Angeliq'in günlük oral uygulaması sonrasında, kararlı durum estradiol konsantrasyonlarına yaklaşık 5 gün içerisinde ulaşılır.

Endikasyonları

1 yıldan fazla süredir menopozda olan kadınlarda estrogen yetersizliğine bağlı semptomların tedavisi için hormon replasmanı.

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi (Bkz.Uyarılar/Önlemler).

65 yaşın üzerinde tedavi edilen kadınlarda deneyim sınırlıdır.

Kontrendikasyonları

- Tanı konmamış genital kanama
- Bilinen meme kanseri, hikayesi ya da şüphesi
- Bilinen veya şüphe edilen estrogen bağımlı malign tümörler (örn. endometriyum kanseri)
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Aktif venöz tromboz veya öyküsü (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Aktif veya geçirilmiş arteriyel tromboemboli (örn. angina, miyokard enfarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin henüz normale dönmediği karaciğer hastalığı öyküsü
- Porfiri
- Ağır böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetmezliği
- Aktif ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık

Uyarılar / Önlemler

Postmenopozal semptomların tedavisi için, hormon replasmanına sadece yaşam kalitesini negatif etkileyen semptomlar için başlanmalıdır. Tüm vakalar için risk-yarar oranı en azından yıllık bazda dikkatli olarak değerlendirilmeli ve hormon replasmanına sadece yararları risklere üstün geldiği sürece devam edilmelidir.

Hormon replasman tedavisine yeni başlarken veya tekrar başlayacak hastalardan önce tam bir anamnez alınmalıdır. Fizik muayene (jinekolojik ve meme dahil olmak üzere) hasta anamnezi ile "Kontrendikasyonlar" ve "Uyarılar/Önlemler" bölümleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Tedavi süresince her hastaya göre adapte edilmiş sıklık ve içerikte periyodik incelemeler yapılması tavsiye edilir. Hastalar, memelerinde hangi değişiklikler olduğunu doktor veya hemşireye haber vermeleri konusunda bilgilendirilmelidirler. Mamografi de dahil olmak üzere incelemeler standart prensiplere uygun olmalı ve her hasta için kişiselleştirilmelidirler.

Aşağıda belirtilen koşullardan herhangi biri mevcutsa, daha önce görülmüşlerse, ve/veya gebelik veya önceki hormon tedavisi sırasında ağırlaştıysalarsa hastaların yakından takip edilmeleri gerekir. Aşağıda belirtilen durumların Angeliq ile tedavi sırasında tekrarlayabileceği veya kötüleşebileceği dikkate alınmalıdır:

- Leiomyom (uterin fibroidler) veya endometriyozis
- Tromboembolik olay öyküsü veya risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Estrogene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri 1.derece akrabalığı
- Hipertansiyon
- Karaciğer hastalıkları (örn. karaciğer adenomu)
- Damarsal tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiyazis
- Migren veya (ağır) baş ağrısı

- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otokleroz

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren durumlar:

Tedavi bir kontrendikasyon farkedildiğinde ve aşağıdaki durumlarda kesilmelidir:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme
- Kan basıncında belirgin yükselme
- Migren tipi baş ağrısının ortaya çıkması
- Gebelik

Endometriyal hiperplazi

Estrogenler uzun süre tek başına uygulandığında endometriyal hiperplazi ve kanser riski artar (Bkz.Yan etkiler/Advers etkiler). Bir progestagenin siklus başına en azından 12 gün ilave edilmesi histerektomi geçirmemiş kadınlarda bu riski büyük ölçüde azaltır.

Tedavinin ilk aylarında kırılma kanaması ve lekelenme görülebilir. Eğer kırılma kanaması veya lekelenme tedavi başladıktan bir süre sonra görülürse veya tedavi kesildikten sonra devam ediyorsa nedeni araştırılmalıdır. Bu araştırma endometriyal malignansı ekarte etmek amacıyla endometriyal biyopsiyi de kapsayabilir.

Meme kanseri

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışması ve Million Women Study (MWS) araştırmasını da içeren epidemiyolojik çalışmalar estrogen, estrogen-progestagen kombinasyonları veya tibolonun birkaç yıl kullanımının meme kanseri oluşma riskini artırdığını bildirmiştir (Bkz.Yan etkiler/advers etkiler).Tüm HRT için risk birkaç yıl kullanım ile belirgin hale gelmekte ve kullanmaya devam edilmesi ile artmakta, ancak tedavinin kesilmesinden sonra birkaç (en çok beş) yıl içinde eski durumuna dönmektedir.

MWS'de konjuge kısrak estrogenleri veya estradiol (E2) ile meme kanseri relatif riskinin, progestagen tipinden bağımsız olarak ardışık veya sürekli bir progestagen ilavesi yapıldığında daha büyük olduğu görülmüştür. Farklı uygulama yolları arasında risk farkı saptanmamıştır.

WHI çalışmasında sürekli kombine konjuge kısrak estrogeni ve medroksiprogesteron asetat ile plaseboya göre meme kanseri boyutları biraz daha büyük ve lokal lenf nodu metastazları daha sık bulunmuştur.

Hormon replasman tedavisi, özellikle estrogen-progestagen kombinasyonu mamografik görüntülerde yoğunluk artışına yol açarak meme kanserinin radyolojik bulgularını olumsuz etkileyebilirler.

Venöz tromboembolizm

HRT venöz tromboembolizm (VTE: derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişmesine ilişkin daha yüksek relatif risk oluşturabilir. Bir randomize kontrollü çalışmada ve epidemiyolojik çalışmalarda, HRT kullananlarda kullanmayanlara göre risk iki-üç kat daha fazla bulunmuştur.

HRT kullanmayanlarda 5 yıllık bir dönemde VTE görülme sıklığı 50-59 yaşları arasındaki 1000 kadın için 3 ve 60-69 yaşları arasında 1000 kadın için 8 vakadır. Sağlıklı kadınlarda 5 yıllık bir HRT kullanımı ile görülecek ilave VTE vakaların sayısı 50-59 yaşları arasında 1000 kadın için 2 ila 6 (en yakın tahmin = 4), 60-69 yaşları arasında ise 5 ila 15 (en yakın tahmin = 9) arasındadır. Bu olayın HRT kullanımının ilk yılında görülme olasılığı sonrasına göre daha yüksektir.

VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri, kişisel öykü veya aile öyküsü, aşırı şişmanlık (vücut kütle indeksi > 30kg/m²) ve sistemik lupus eritematosusdur. VTE gelişiminde variköz venlerin olası rolü hakkında henüz ortak bir görüş bulunmamaktadır.

VTE öyküsü veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar VTE için yüksek risk taşırlar. HRT bu riski artırabilir. Kişisel ve ailevi tromboembolik olay öyküsünün veya tekrarlayan spontan düşüklere trombofilik bir predispozisyonu ekarte etmek için iyi sorgulanmaları gerekir. Bu gibi hastalarda ayrıntılı trombofilik faktör araştırması yapılmadıkça veya antikoagülan tedavi başlanmadıkça HRT uygulaması kontrendike olarak değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedavi başlanmış olan kadınlarda HRT'nin fayda-risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

VTE riski uzun süreli immobilizasyon, majör travma veya majör cerrahi girişim ile geçici olarak artabilir. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi cerrahi sonrası VTE gelişiminin önlenmesine hassasiyet gösterilmelidir. Özellikle abdominal veya alt ekstremiteleri kapsayan ortopedik operasyonlar sonrası uzamış immobilizasyon durumlarında şayet mümkün ise elektif cerrahinin 4-6 hafta öncesinde HRT'ye ara verilmesine dikkat edilmelidir. Tedaviye hasta tamamen mobilize olana dek tekrar başlanmamalıdır.

Tedavi başladıktan sonra VTE gelişirse ilaç kesilmelidir. Hastaların potansiyel tromboembolik semptomların farkına varmaları durumunda (örn. bir bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, dispne) acilen doktorlarına başvurmalarının gerekliliği kendilerine anlatılmalıdır.

Koroner arter hastalığı

Sürekli kombine konjuge estrogenler ve medroksiprogesteron asetat (MPA) ile yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda kardiyovasküler bir yarar gösterilmemiştir. İki geniş klinik çalışma (WHI ve HERS: Heart and estrogen/progestin replacement study) ile ilk yıl için kardiyovasküler morbidite riskinde olası bir artış gösterilmiş, genel bir yarar bulunmamıştır. Diğer HRT ürünleri ile kardiyovasküler morbidite veya mortaliteye etkilerinin incelendiği randomize kontrollü çalışmalarda sadece sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle bu bulguların diğer HRT ürünleri için geçerli olup olmayacağı belirsizdir.

Stroke – İnme

Büyük bir randomize klinik çalışma (WHI çalışması) sağlıklı kadınlarda sürekli kombine konjuge estrogenler ve MPA tedavisinin, sekonder sonuç olarak, iskemik inme riskini artırdığını göstermiştir. HRT kullanmayan kadınlarda 5 yıllık bir dönemde inme görülme sıklığı 50-59 yaşları arasındaki 1000 kadın için yaklaşık 3 ve 60-69 yaşları arasında 1000 kadın için 11 vakadır. Kadınlarda 5 yıllık konjuge estrogen ve

MPA kullanımı ile görülecek ilave inme vakalarının sayısı 50-59 yaşları arasında 1000 kadın için 0 ila 3 (en yakın tahmin = 1) ve 60-69 yaşları arasında ise 1000 kadın için 1 ila 9 (en yakın tahmin = 4) arasındadır. Bu artmış riskin diğer HRT ürünleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Over kanseri

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda histerektomi geçirmiş kadınlarda sadece estrogen içeren HRT ürünlerinin uzun süreli (en az 5-10 yıl) kullanımının over kanserinde risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kombine HRT ürünlerinin uzun süre kullanımının sadece estrogen içerenlere göre risk farklılığı yaratıp yaratmadığı bilinmemektedir.

Diğer durumlar

Estrogenler sıvı retansiyonuna neden olurlar, bu nedenle kardiyak veya renal rahatsızlıkları olan hastaların dikkatle takip edilmeleri gerekir.

Trigliserid düzeyleri yüksek kadınlarda estrogen veya hormon replasman tedavileri sırasında yakın takip gerekir. Bu gibi durumlarda, nadir vakada estrogen tedavisinin, trigliserid düzeylerinin aşırı yükselmesine ve pankreatite yol açtığı bildirilmiştir.

Estrogenler tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırır, proteine bağlı iyod (PBI), T4 düzeyi (kolon veya radyoimmunoassay ile) veya T3 düzeyi (radyoimmunoassay ile) ölçümleri ile belirlenebilecek dolaşımdaki total tiroid hormonunu artırır. TBG'nin yükselişinin gösterdiği gibi T3 resin alışı azalır. Serbest T3 ve T4 konsantrasyonları değişmez. Serumda kortikoid bağlayıcı globulin (CBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinler yükselebilir, bu durum sırasıyla dolaşımdaki kortikosteroidlerin ve seks steroidlerinin artışına yol açar. Serbest ve biyolojik aktif hormon konsantrasyonları değişmez. Diğer plazma proteinleri yükselebilirler (anjyotensin/renin substratı, alfa-1-antitripsin, seruloplazmin).

Kognitif fonksiyon gelişimi için kesin kanıt yoktur. WHI çalışmasında 65 yaşından sonra sürekli kombine estrogenler ve MPA kullanımının olası demans riskini artırdığına dair bazı bulgular elde edilmiştir. Bu verilerin daha genç postmenopozal hastalara veya diğer HRT ürünlerine uyarlanabilirliği bilinmemektedir.

Angeliq içindeki progestin zayıf potasyum tutucu özellik gösteren bir aldosteron antagonistidir. Çoğu vakada potasyum düzeylerinde bir yükselme beklenmez. Bununla birlikte hafif ve orta derecede böbrek bozukluğu olan hastaların katıldığı bir klinik çalışmada drospirenonun potasyum tutucu tıbbi ürünler ile birlikte alınmasının serum potasyum düzeylerini hafifçe, ancak belirgin olmayarak yükselttiği görülmüştür. Renal yetmezliği olan hastalarda potasyum itrahi azalacağı, tedavi öncesi serum potasyum düzeyleri üst referans aralığında olduğu ve özellikle de birlikte potasyum tutucu ürünler kullanılacağı için ilk tedavi siklusunda serum potasyum ölçümü tekrarları tavsiye edilmektedir (Bkz. İlaç etkileşimleri).

Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda kloazma bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar HRT kullanımı sırasında güneş ışığından veya ultraviyole ışınlarından sakınmalıdır.

Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi X'tir.

Angeliq gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Angeliq tedavisi sırasında gebelik olursa tedavi hemen kesilmelidir. Drospirenon kullanımı sırasında görülen

gebeliklerle ilgili klinik veri yoktur. Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite görülmüştür. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bugüne kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, gebeliği sırasında kazayla diğer estrogen/progestagen kombinasyonlarına maruz kalmış kadınlarda teratojenik veya fototoksik bir etkiye işaret etmemektedir.

Angeliq emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Araç ve makina kullanımına etkisi

Araç ve makina kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Yan etkiler / Advers etkiler

Aşağıda Angeliq'in istenmeyen etkilerinin sıklık dereceleri gösterilmektedir. Bu sıklık değerleri 4 Faz III klinik çalışma sırasında kaydedilmiş (n= 1532 kadın) ve en azından "muhtemelen" Angeliq tedavisi ile ilişkili olarak değerlendirilmiş yan etki sıklıklarına dayanmaktadır.

Tedavi esnasında kırılma kanaması ve lekelenme oldukça sıktır. Kanama sıklığı tedavinin ilk birkaç ayı süresince azalır (Bkz.Farmakodinamik özellikleri). Meme ağrısı yaklaşık her beş kadından birinde bildirilen çok sık görülen bir semptomdur.

Sık görülenler (≥1/100 - <1/10)

Tüm vücut: Abdominal ağrı veya şişkinlik, asteni, ekstremitte ağrısı

Sindirim sistemi: Bulantı

Sinir sistemi: Baş ağrısı, mizaç dalgalanmaları, sıcak basmaları, sinirlilik

Ürogenital ve meme: Uterus fibroidlerinde büyüme, serviksde neoplazm, lökore, kırılma kanaması, iyi huylu meme neoplazisi, memede büyüme

Nadir görülenler (≥1/1000 - <1/100)

Tüm vücut: Sırt veya pelvis ağrısı, üşüme hissi, hastalık hissi

Kardiyovasküler sistem: Migren, hipertansiyon, göğüs ağrısı, çarpıntı, varis, venöz tromboz, yüzeysel tromboflebit, vazodilatasyon

Sindirim sistemi: Gastrointestinal bozukluk, artmış iştah, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Metabolizma ve beslenme: Genel veya lokalize ödem, kilo artışı, hiperlipemi

Kas iskelet sistemi: Kas krampları, artralji

Sinir sistemi: Uykusuzluk, baş dönmesi, libido azalması, bozulmuş konsantrasyon, parestezi, artmış terleme, anksiyete, ağız kuruluğu, vertigo

Solunum sistemi: Dispne

Deri ve ekleri: Alopezi, deri veya saç rahatsızlığı, hirsutizm

Duyular: Tat almada bozukluk

Ürogenital ve meme: Vulvovaginit, endometriyal veya servikal rahatsızlık, dismenore, over kisti, idrar yolu enfeksiyonları veya inkontinans, memede gerginlik

Endometriyum kanseri

Uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski, siklus içinde progestagenle kombine edilmemiş estrogen kullanım süresinin artması ile artar. Estrogen tedavisine progesteronun eklenmesi bu artmış riski büyük ölçüde düşürür.

Estrogen/progestagen tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilmiş diğer advers reaksiyonlar:

- Benign ve malign estrogen bağımlı neoplaziler, örn. endometriyal kanser
- Venöz tromboembolizm, örn. derin bacak veya pelvis venöz trombozu ve pulmoner emboli, HRT kullananlar arasında kullanmayanlara göre daha siktir. (Bkz. Kontrendikasyonlar ve Uyarılar/Önlemler).
- Miyokard enfarktüsü ve inme
- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve ciltaltı doku rahatsızlıkları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura
- Muhtemelen demans (Bkz. Uyarılar/Önlemler)

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İlaç etkileşimleri

- Diğer ilaçların Angeliq üzerine etkileri

Estrogenlerin (ve progestagenlerin) metabolizmaları ilaçları metabolize eden enzimleri (özellikle sitokrom P450 enzimlerini indükleyen fenobarbital, fenitoin, karbamazepin gibi antikonvülsifler ve rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz gibi antibiyotikler) indükledikleri bilinen maddeler ile birlikte kullanıldığında hızlanabilir.

Ritonavir ve nelfinafir güçlü inhibitör olarak bilinmelerine karşın steroid hormonlarla kullanıldıklarında indükleyici özellik gösterirler. St.John's wort (Sarı Kantaron otu - Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar estrogenlerin (ve progestagenlerin) metabolizmasını indükleyebilirler.

Estrogen ve progestagenlerin metabolizmalarının artışı klinik olarak etkilerinin azalmasına ve uterus kanama profilinde değişikliklere neden olur.

Drospirenonun esas metabolitleri sitokrom P450 sisteminden bağımsız olarak meydana gelirler. Bu nedenle bu enzim sisteminin inhibitörlerinin drospirenon metabolizmasını etkilemeleri beklenmez.

- Angeliq'in diğer ilaçlarla etkileşmesi

İn vitro enzim inhibisyonu çalışmalarına ve omeprazolün işaretleyici madde olarak kullanıldığı kadın gönüllülerde yapılan bir in vivo ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasına göre, drospirenon birlikte alınan ilaçların plazma düzeylerini artırma potansiyeli göstermez.

- Renal yetmezliği olmayan hastalarda drospirenonun ACE-inhibitörleri veya nonsteroid antiinflamatuarlar ile birlikte kullanımı serum potasyumu üzerine belirgin bir etki yapmamıştır. Bununla beraber Angeliq'in aldosteron antagonistleri veya potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanımı araştırılmamıştır. Bu durumda serum potasyumu ilk tedavi siklusunda ölçülmelidir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Kullanım şekli ve dozu

HRT almayan ya da başka bir sürekli kombine ürün almakta olan kadınlar tedaviye herhangi bir zaman başlayabilirler. Siklik, ardışık kombine HRT kullanmakta olan kadınlar tedaviye, bir önceki tedavi rejiminin bitmesini takip eden gün başlamalıdır.

- Doz

Hergün bir tablet alınır. Her bir paket 28 günlük tedavi içindir.

- Uygulama

Tabletler gıda alımından bağımsız, bir miktar su ile tam olarak yutulur. Tedavi sürekli, bir sonraki pakete ara vermeden geçilmelidir. Tabletler tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Bir tabletin unutulması durumunda mümkün olan en kısa zamanda yeni bir tablet alınmalıdır. 24 saatten fazla gecikmenin olması durumunda ek tablet alımı gerekmez. Çok sayıda tablet unutulması kanamalara neden olabilir.

Postmenopozal semptomların tedavisine başlama ve devam için en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Doz aşımı

Klinik çalışmalarda, erkek gönüllülerde 100 mg'a kadar drospirenon dozları iyi tolere edilmiştir. Kombine oral kontraseptifler ile olan genel deneyime göre olası semptomlar bulantı, kusma ve -genç kızlar ve bazı kadınlarda- vajinal kanamadır. Spesifik antidotu bulunmamaktadır, dolayısıyla tedavi semptomatik olmalıdır.

Saklama koşulu

30°C'nin altında oda sıcaklığında ve çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Ticari takdim şekli

28 film kaplı tablet içeren takvimli blister ambalaj

Ruhsat Sahibi: Bayer Schering Pharma AG Almanya lisansı ile

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul

Ruhsat Tarihi: 17.03.2004

Ruhsat No: 115/84

Üretim yeri: Bayer Schering Pharma AG, Almanya

Reçete ile satılır.

SMPC030304

Prospektüs onay tarihi: 25.06.2007