

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol..... 1,00 mg
(sous forme d'estradiol hémihydraté)

Drospirénone 2,00 mg
Pour un comprimé pelliculé

Excipient : lactose (46mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, de couleur rouge pâle, 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 (THS) 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 contient le traitement nécessaire pour 28 jours.

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).

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 idiopathique 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 ;
- porphyrie ;
- insuffisance rénale sévère ou altération rénale aiguë ;
- hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients.

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.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter 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 et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris 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 1mg/2mg, comprimé pelliculé, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique) ;
- diabète de type 2 avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

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 ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

Des métrorragies et des "spottings" 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

Une étude randomisée versus placebo, la "Women's Health Initiative Study (WHI)" et des études épidémiologiques, incluant la "Million Women Study (MWS)", ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique 4.8).

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E₂) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

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 relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le

THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

- Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.
- En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.
- 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

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi

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

- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence après 65 ans chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

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.

Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou en cas de régime dépourvu de lactose.

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

Effets d'autres médicaments sur ANGELIQ

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 (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, par exemple) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, par exemple).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés en association avec des hormones stéroïdes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent majorer le métabolisme des estrogènes et des progestatifs.

Le métabolisme accru des estrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique et des modifications du profil des saignements utérins.

Les principaux métabolites de la drospirénone se forment sans mettre en oeuvre le système du cytochrome P450. Les inhibiteurs de ce système enzymatique ne devraient donc pas influencer sur le métabolisme de la drospirénone.

Influence d'ANGELIQ sur d'autres médicaments

D'après les résultats d'études d'inhibition *in vitro* et d'études d'interaction *in vivo* chez des femmes volontaires recevant à l'état d'équilibre une dose de 3mg de drospirénone par jour associée à l'oméprazole, la simvastatine ou le midazolam comme marqueur, une interaction cliniquement significative entre la drospirénone 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).

4.6. 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'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

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 Effets de la drospirénone).

Classification Système organe	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (<1/1000)
Affections hématologiques et du			Anémie

Classification Système organe	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (<1/1000)
système lymphatique			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids ou perte de poids, anorexie, augmentation de l'appétit, 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 artérielle, migraine, thrombophlébites, varices	
Affections respiratoires, thoraciques et mediastinales		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, leucorrhée	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, dermatite hémorragique.

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les *estrogènes seuls*, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80 % ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 - 1,49) et de 1,30 (IC 95 % : 1,21 - 1,40).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88 - 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 - 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 - 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 - 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
- sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :

- . Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
- . Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :

- . Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation,
- . Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

Pour 1 000 femmes du groupe placebo :

- . Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.

Pour 1000 femmes utilisant une association œstrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :

- . Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) ([voir rubrique 4.4](#))

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par œstrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous œstrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'œstrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement œstro-progestatif (effets de classe) :

- tumeurs œstrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, [voir rubriques 4.3 et 4.4](#).
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
- probable démence ([voir rubrique 4.4](#)).

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. Sur la base de l'expérience acquise avec les contraceptifs oraux œstro-progestatifs, les symptômes susceptibles d'apparaître à la suite d'un surdosage sont des nausées et des vomissements et - chez les jeunes filles et certaines femmes – des hémorragies vaginales. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit donc être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en association fixe.

Code ATC : G03FA17.

Estradiol

Angeliq contient du 17 β -œstradiol synthétique, chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climactériques de la ménopause. Les œstrogènes 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 spotting 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 $2,78 \pm 1,89$ % 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 $5,61 \pm 3,34$ % 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

DROSPIRENONE

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.

Métabolisme

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, tous deux formés sans implication du système du cytochrome P450. Ces deux métabolites majeurs sont inactifs sur le plan pharmacologique. Selon des données *in vitro*, la drospirénone est métabolisée de façon minime par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les études *in vitro* et les essais cliniques n'ont pas révélé d'effet inhibiteur de la drospirénone sur les enzymes du CYP après administration d'ANGELIQ.

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.

Métabolisme

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 six 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.

Élimination

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 24 heures.

État d'équilibre

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 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 (AUC) 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 progestomimétiques 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 : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, 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

28 comprimés sous plaquette thermoformée - calendrier (PVC transparent (250µm)/Aluminium (20µm)).
Boîtes de 1x28 comprimés et de 3x28 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER SANTE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

363 502-9 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1.

363 503-5 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 3.

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

16 Mars 2004 / 21 Octobre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21 Décembre 2009

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Non remboursé Séc. Soc.

V01/10

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayerhealthcare.com