

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANGELIQ 1mg/2 mg, 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 (46 mg)

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 débuter 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 connues 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/2 mg, 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: 1<sup>er</sup> 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 équinés (CEE) ou à l'estradiol (E<sub>2</sub>) 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 équinés 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 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/m<sup>2</sup>), 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 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 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 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 œuvre 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 3 mg 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 antihypertenseur, 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 fœtotoxique 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 liées 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 spotting (>10%). Les saignements irréguliers diminuent habituellement et leur fréquence décroît lors de la poursuite du traitement ([voir rubrique 5.1 effets de la drospirénone](#)).

<b>Classification Système organe</b>	<b>Fréquent ( ≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent ( ≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (&lt;1/1 000)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique.			Anémie
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 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, leucorrhée.	Carcinome mammaire, hyperplasie de l'endomètre, tumeur bénigne de l'utérus, sein fibrokystique, affections utérines, affections ovariennes, affections du col, douleur pelvienne,	Salpingite, galactorrhée.



Classification Système organe	Fréquent ( ≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent ( ≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (<1/1 000)
		affections vulvo-vaginales, candidose vaginale, vaginite, sécheresse vaginale.	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration.	Asthénie, Œdème 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 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
- sur 1 000 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 10 000 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 1 000 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 1 000 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 estro-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 estro-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 $\beta$ -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 œstrogènes 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 œstrogènes.

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 œstrogénique, 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<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> 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/-4mmHg après correction de l'effet placebo; mesures effectuées en ambulatoire sur 24h: -5/-3 mm Hg par rapport à l'état basal et -3/-2 mm Hg 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.

### **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 24 heures.

### **Etat 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 (Clcr), 50-80 ml/min) étaient comparables aux concentrations sériques chez les sujets sains (Clcr >80 ml/min). Ces concentrations sériques étaient en moyennes supérieures de 37 % pour les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr 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 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**

28 comprimés sous plaquette thermoformée – calendrier (PVC transparent (250 µm)/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**

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé**

**Estradiol - Drospirénone**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Estradiol .....1,00 mg

(sous forme d'estradiol hémihydraté)

Drospirénone .....2,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28 comprimés.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Pas de précautions particulières de conservation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**BAYER SANTE**  
220 AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Exploitant**

**BAYER SANTE**  
13 RUE JEAN JAURES  
92800 PUTEAUX

**Fabricant**

**SCHERING GMBH UND CO PRODUCTION KG**  
99427 WEIMAR  
ALLEMAGNE  
ou

**BAYER SCHERING PHARMA AG**  
13353 BERLIN  
ALLEMAGNE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé

Estradiol - Drospirénone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

BAYER SANTE

Exploitant

BAYER SANTE

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé**  
**Estradiol - Drospirénone**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. QU'EST-CE QUE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?
3. COMMENT PRENDRE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

##### **1. QU'EST-CE QUE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

#### Indications thérapeutiques

ANGELIQ est un traitement hormonal substitutif (THS). Il contient deux types d'hormone féminine : un estrogène et un progestatif. Vos ovaires ne fabriquent plus ces hormones après la ménopause.

Ce médicament est préconisé dans le traitement des troubles de la ménopause tels que les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale chez les femmes ménopausées depuis au moins un an.

ANGELIQ est aussi indiqué dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et ne pouvant recevoir les autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

#### Antécédents médicaux et examens réguliers

Avant de commencer (ou recommencer) un traitement par ANGELIQ, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Votre médecin peut décider d'examiner vos seins et/ou votre abdomen et peut, si nécessaire, pratiquer un examen interne.

Dès que vous commencez ANGELIQ, consultez votre médecin pour des examens réguliers (au moins une fois par an). Lors de ces examens, celui-ci pourra aborder avec vous les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement par ANGELIQ.

**Faites régulièrement des tests de dépistage du cancer du sein et des frottis vaginaux comme recommandé par votre médecin.**

### Contre-indications

#### Ne prenez jamais ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants:

- Cancer du sein suspecté ou connu ; antécédents de cancer du sein,
- Cancer dépendant des estrogènes (ex. cancer de l'utérus),
- Saignements vaginaux non diagnostiqués,
- Hyperplasie de l'endomètre (développement exagéré de la muqueuse utérine),
- Présence ou antécédent de caillot sanguin dans une veine (thrombose) tels qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire,
- Crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde,
- Antécédents de maladie du foie et en l'absence de retour à la normale de la fonction hépatique,
- Porphyrie (maladie héréditaire rare du sang),
- Insuffisance rénale sévère ou altération rénale aiguë,
- Allergie aux principes actifs ou à l'un des composants d'ANGELIQ.

Si l'une de ces pathologies apparaît pour la première fois lors du traitement avec ANGELIQ, arrêtez le traitement et consultez immédiatement votre médecin.

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

#### Faites attention avec ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé :

Si vous avez déjà eu (par exemple, durant la grossesse ou lors d'un traitement hormonal antérieur) un des signes suivants, vous devez être suivie de près par votre médecin car **ANGELIQ peut aggraver ces pathologies ou entraîner une récurrence** :

- Fibrome de l'utérus ou présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus (endométriose).
- Antécédents ou facteurs de risque de caillots sanguins (Voir ci-dessous « ANGELIQ et caillots sanguins »).
- Risque augmenté de cancer du sein (mère, sœur ou grand mère qui ont eu un cancer du sein), ou de toute autre tumeur dépendante des estrogènes.
- Hypertension artérielle.
- Troubles hépatiques.
- Diabète.
- Calculs biliaires.
- Migraines ou maux de tête sévères.
- Lupus érythémateux disséminé (LED; maladie inflammatoire chronique qui peut affecter diverses parties du corps).
- Antécédents de développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre).
- Epilepsie.
- Asthme.
- Perte auditive due à une otosclérose (croissance excessive des os dans l'oreille moyenne).
- Troubles cardiaques ou rénaux.
- Augmentation des triglycérides (type de lipides dans le sang).

ANGELIQ n'est pas un contraceptif oral. Si vous êtes toujours en mesure de débuter une grossesse, vous ne devez pas prendre de traitement hormonal substitutif.

## ANGELIQ et caillots sanguins

Le THS peut augmenter le risque de **caillots sanguins dans les veines** (aussi appelé thrombose veineuse profonde), en particulier pendant la première année d'utilisation.

Ces caillots sanguins ne sont pas toujours graves, mais si l'un d'eux atteint les poumons, cela peut causer des douleurs à la poitrine, un essoufflement soudain, l'effondrement, voire la mort. Cette affection est appelée embolie pulmonaire.

### Le risque de caillot sanguin augmente si :

- vous ou l'un de vos proches parents a déjà eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou un autre organe,
- vous avez un surpoids sévère,
- vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED),
- vous avez des problèmes de coagulation du sang qui requièrent un traitement avec un médicament, tel que la warfarine,
- vous avez eu des fausses couches à répétition,
- vous êtes incapable de marcher ou rester debout pendant une longue période en raison d'une intervention chirurgicale importante, d'un accident ou d'une maladie.

### Si l'un de ces cas s'applique à vous, parlez-en à votre médecin avant de prendre ANGELIQ.

Arrêtez de prendre ANGELIQ et contactez immédiatement votre médecin si vous **remarquez des signes possibles d'un caillot sanguin**, tels que :

- un gonflement douloureux dans l'une de vos jambes,
- une douleur brutale à la poitrine,
- une difficulté à respirer.

## ANGELIQ et cancer

### Cancer du sein

Les femmes qui ont un cancer du sein, ou qui ont eu un cancer du sein, ne doivent pas prendre de THS. La prise de THS pendant plusieurs années augmente légèrement le **risque de cancer du sein**. Ce risque semble plus élevé avec les produits estroprogestatifs qu'avec les produits contenant des estrogènes seuls. Pour tous les types de THS, plus le traitement est long, plus le risque supplémentaire de cancer du sein augmente, mais celui-ci retourne à la normale quelques années après la fin du traitement (au plus tard 5 ans).

**Vérifiez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous remarquez des changements tels que :**

- capitonnage de la peau,
- modifications au niveau du mamelon,
- boules éventuelles que vous pouvez voir ou sentir.

### Cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre)

La prise prolongée d'un THS à base d'estrogènes uniquement peut augmenter le risque de développer un cancer de la paroi de l'utérus (l'endomètre). La prise d'un progestatif associé à l'estrogène, comme dans ANGELIQ, permet de diminuer de manière significative ce risque supplémentaire.

Si vous avez des saignements légers ou de type menstruation, il n'y a pas lieu de s'inquiéter, surtout lors des premiers mois de la prise d'ANGELIQ.

- Prenez rendez-vous avec votre médecin si ces saignements légers ou de type menstruations :
  - continuent après les premiers mois de traitement,
  - apparaissent alors que vous prenez ANGELIQ depuis un certain temps,
  - continuent après l'arrêt d'ANGELIQ.

### Cancer des ovaires

Le cancer des ovaires est très rare, mais grave. Il peut être difficile à diagnostiquer car il n'y a souvent pas de symptômes évidents de la maladie. La prise d'un THS à base d'estrogènes uniquement (par des femmes qui n'ont plus d'utérus) pendant plus de 5 ans, peut augmenter le risque de cancer des ovaires. On ne sait pas si cela s'applique également à d'autres types de THS comme ANGELIQ.

## ANGELIQ et maladie cardiaque

Le THS ne permet pas d'éviter les maladies cardiaques.

Ne prenez pas ANGELIQ si vous avez eu une crise cardiaque ou un infarctus du myocarde.

Contactez immédiatement votre médecin et ne prenez plus de THS si vous avez :

- Une douleur dans la poitrine qui irradie dans votre bras ou votre cou.
  - Cette douleur peut être un **signe d'une maladie cardiaque**.

Les femmes qui prennent un type de THS (contenant un estrogène conjugué à un progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone) peuvent être plus légèrement susceptibles de développer une maladie cardiaque au cours de la première année de la prise du traitement. On ne sait pas si cela s'applique également à d'autres types de THS comme ANGELIQ.

### **ANGELIQ et accident vasculaire cérébral (AVC)**

Ne prenez pas ANGELIQ si vous avez eu un accident vasculaire cérébral.

Des études récentes suggèrent que le THS augmente légèrement le risque d'accident vasculaire cérébral. Parmi les autres facteurs qui peuvent augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral, on retrouve :

- le vieillissement,
- une pression artérielle élevée,
- le tabagisme,
- l'abus d'alcool,
- un rythme cardiaque irrégulier.

Contactez immédiatement votre médecin et ne prenez plus de THS si vous avez l'un des symptômes suivants :

- brouille ou baisse visuelle dans un œil ou dans les deux yeux,
- maux de tête brutaux et sévères,
- faiblesse, engourdissement ou paralysie du visage, des bras ou des jambes,
- étourdissements, perte d'équilibre ou de coordination.

Ceux-ci peuvent être les signes précoces d'un AVC.

### **ANGELIQ et perte de mémoire**

Le THS ne prévient pas de la perte de mémoire (démence).

Chez les femmes qui ont commencé à utiliser un type de THS (contenant un estrogène conjugué à un progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone) après l'âge de 65 ans, une légère augmentation du risque de développer une démence a été observée. On ne sait pas si cela s'applique également à d'autres types de THS, tels que ANGELIQ, ou à des femmes plus jeunes.

### **Autres pathologies**

- Si vous avez un problème rénal et un taux de potassium élevé dans le sang, en particulier si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent le potassium dans le sang, votre médecin peut vérifier le taux de potassium dans le sang pendant le premier mois de traitement.
- Si vous souffrez d'une augmentation de la pression artérielle, le traitement avec ANGELIQ peut diminuer celle-ci. ANGELIQ ne doit pas être utilisé pour traiter l'augmentation de la pression artérielle.
- Si vous avez une tendance à développer des taches brunes (chloasma) sur le visage, vous devez éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets au cours du traitement par ANGELIQ.

## **Interactions avec d'autres médicaments**

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les produits suivants peuvent **diminuer les effets d'ANGELIQ** et causer des saignements irréguliers :

- les médicaments utilisés dans le traitement :
  - de l'épilepsie (par exemple phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine)
  - des infections par le VIH (par exemple névirapine, éfavirenz, nelfinavir et ritonavir)
  - des infections bactériennes (par exemple rifampicine et rifabutine)
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).



Les produits suivants peuvent **entraîner une légère augmentation du potassium dans le sang** :

- les médicaments utilisés dans le traitement :
  - de l'inflammation ou de la douleur (par exemple, aspirine, ibuprofène)
  - de certains types de maladies cardiaques ou d'hypertension artérielle (par exemple les diurétiques, les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion - par exemple énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple losartan)). Si vous avez un traitement pour l'hypertension artérielle et que vous prenez ANGELIQ, une baisse additionnelle de la pression artérielle est possible.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

ANGELIQ est indiqué chez les femmes ménopausées. Ne prenez pas ce traitement si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si une grossesse survient, arrêtez immédiatement de prendre ANGELIQ et contactez votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Sans objet.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Il n'y a pas de données qui indiquent qu'ANGELIQ peut avoir un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

##### **Informations importantes concernant certains composants d'ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé :**

ANGELIQ contient du lactose (qui est un type de sucre). Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **3. COMMENT PRENDRE ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Prenez toujours ANGELIQ en suivant exactement les instructions de votre médecin. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. Votre médecin décidera combien de temps vous devrez prendre ANGELIQ.

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

Prendre un comprimé par jour, de préférence à la même heure. Avalez ce comprimé avec de l'eau pendant ou entre les repas.

Il s'agit d'un traitement continu, c'est-à-dire que dès que vous avez terminé une plaquette, vous commencez la plaquette suivante dès le lendemain.

Ne faites pas de pause entre deux plaquettes.

Si vous **prenez déjà un traitement hormonal substitutif**, continuez votre traitement jusqu'à ce que vous terminiez votre plaquette en cours et que vous ayez donc pris tous les comprimés du mois. Débutez la prise d'ANGELIQ le jour suivant l'arrêt de ce traitement.

S'il s'agit de votre premier traitement hormonal substitutif de la ménopause, vous pouvez commencer ANGELIQ à tout moment.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

##### **Si vous avez pris plus de ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Si par erreur vous avez pris plus d'ANGELIQ que ce que vous auriez dû, des nausées, des vomissements, des saignements de type menstruations peuvent apparaître. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire. En cas de persistance de ces signes, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

##### **Si vous oubliez de prendre ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé :**

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, puis poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant au moment habituel.

Si l'oubli est constaté plus de 24 heures après l'heure habituelle de la prise, laissez le comprimé oublié dans la plaquette. Poursuivez votre traitement normalement en prenant chaque jour un comprimé à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

Si vous n'avez pas pris de comprimé plusieurs jours de suite, des saignements irréguliers peuvent apparaître.

#### *Risque de syndrome de sevrage*

##### **Si vous arrêtez de prendre ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé :**

A l'arrêt du traitement, les signes de déficit en estrogènes liés à la ménopause, tels que les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil, la nervosité, l'étourdissement ou la sécheresse vaginale, peuvent réapparaître. Vous commencerez également à perdre de la masse osseuse quand vous arrêterez de prendre ANGELIQ.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous souhaitez arrêter ANGELIQ.

##### **Si vous devez subir une opération chirurgicale**

Si vous devez subir une opération, indiquez à votre chirurgien que vous prenez ANGELIQ. Vous pourrez être amenée à arrêter ANGELIQ 4 à 6 semaines avant l'opération pour réduire le risque de caillots sanguins (voir aussi en section 2 « ANGELIQ et caillots sanguins »).

Demandez à votre médecin quand vous pouvez reprendre ANGELIQ.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

##### **Effets indésirables graves associés au traitement hormonal substitutif :**

- caillots de sang dans les veines,
- cancer de la muqueuse utérine,
- cancer du sein,
- cancer des ovaires,
- maladie du cœur,
- accident vasculaire cérébral,
- démence.

Pour plus d'informations sur ces effets indésirables, voir la section 2.

Ci-après une liste des effets indésirables qui ont été liés à l'utilisation d'ANGELIQ :

##### **Effets indésirables les plus fréquents (affectant plus de 1 patient sur 10) :**

- saignements inattendus de type menstruations (voir également section 2 "ANGELIQ et cancer / cancer de la muqueuse utérine"),
- tension mammaire,

- douleurs mammaires

Les saignements inattendus de type menstruations apparaissent au cours des premiers mois de traitement avec ANGELIQ. Ils sont généralement temporaires et disparaissent avec la poursuite du traitement. Dans le cas contraire, contactez votre médecin.

**Effets indésirables fréquents** (affectant entre 1 et 10 patients sur 100) :

- dépression, changements d'humeur, nervosité,
- maux de tête,
- maux d'estomac, nausées, gonflement de l'estomac,
- sein grumeleux (tumeur bénigne du sein), gonflement des seins,
- augmentation de la taille des fibromes utérins,
- croissance non-cancéreuse des cellules du col de l'utérus (croissance bénigne),
- irrégularités dans vos saignements vaginaux,
- pertes vaginales,
- perte d'énergie, rétention d'eau localisée.

**Effets indésirables peu fréquents** (affectant entre 1 et 10 patients sur 1000) :

- prise ou perte de poids, perte ou augmentation de l'appétit, augmentation des graisses dans le sang,
- troubles du sommeil, anxiété, diminution de la libido,
- sensation de brûlure ou de piqûre, baisse de concentration, étourdissements,
- problèmes oculaires (yeux rouges par exemple), gêne visuelle (par exemple, vision floue),
- palpitations,
- caillot de sang, thrombose veineuse (voir aussi section 2 "ANGELIQ et caillots sanguins"), hypertension artérielle, migraine, inflammation des veines, varices,
- essoufflement,
- troubles digestifs, diarrhée, constipation, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulences, sens du goût altéré,
- altération des enzymes hépatiques (révélée lors des analyses de sang),
- problèmes de peau, acné, perte de cheveux, démangeaisons de la peau, pilosité excessive,
- maux de dos, douleurs articulaires, douleurs dans les membres, crampes musculaires,
- troubles des voies urinaires et infections,
- cancer du sein, épaissement de la muqueuse utérine, croissance bénigne inhabituelle des cellules de l'utérus, muguet, sécheresse vaginale et démangeaisons du vagin,
- sein grumeleux (sein fibrokystique), troubles de l'ovaire, du col de l'utérus et de l'utérus, douleurs pelviennes,
- rétention liquidienne généralisée, douleurs dans la poitrine, sensation de malaise général, augmentation de la transpiration.

**Effets indésirables rares** (affectant entre 1 et 10 patients sur 10000) :

- anémie,
- vertiges,
- bourdonnement dans les oreilles,
- calculs,
- douleurs musculaires,
- inflammation des trompes de Fallope,
- écoulement de lait au niveau des mamelons,
- frissons.

Les effets indésirables suivants se sont produits lors des essais cliniques chez des femmes ayant une pression artérielle élevée :

- taux élevés de potassium (hyperkaliémie), causant parfois des crampes musculaires, des diarrhées, des nausées, des étourdissements ou des maux de tête,
- insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, palpitations cardiaques, effets sur le rythme cardiaque,
- augmentation du taux d'aldostérone dans le sang.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres THS :

- une variété de troubles cutanés (érythème noueux, érythème polymorphe et dermatite hémorragique)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser ANGELIQ après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le blister après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

Pas de précautions particulières de conservation.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Que contient ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé ?**

##### **Les substances actives sont :**

L'estradiol (sous forme hémihydratée) et la drospirénone.

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'estradiol et 2 mg de drospirénone.

##### **Les autres composants sont :**

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).

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est ce que ANGELIQ 1mg/2 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Les comprimés d'ANGELIQ sont pelliculés, rouges, ronds, convexes, avec les lettres DL marquées dans un hexagone régulier sur l'une des faces. Ils sont présentés dans des plaquettes de 28 comprimés portant le nom des jours de la semaine.

Des boîtes de 1 ou 3 plaquettes de 28 comprimés sont disponibles.

### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

#### **Titulaire**

**BAYER SANTE**  
220 AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

#### **Exploitant**

**BAYER SANTE**  
13 RUE JEAN JAURES  
92800 PUTEAUX

#### **Fabricant**

**SCHERING GMBH UND CO PRODUCTION KG**  
99427 WEIMAR  
ALLEMAGNE

ou

**BAYER SCHERING PHARMA AG**  
13353 BERLIN  
ALLEMAGNE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.