

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

##### 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).

##### Informations complémentaires concernant les populations particulières

##### Enfants et adolescents

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

##### Personnes âgées

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

Pour les femmes âgées de 65 ans et plus, voir rubrique 4.4.

##### Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

Chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée, la drospirénone est bien tolérée (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). ANGELIQ est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

### Patientes atteintes d'insuffisance rénale

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

#### **4.3. Contre-indications**

- hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- troubles thrombophiliques connus (par exemple : déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- insuffisance rénale sévère ou altération rénale aiguë ;
- hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients ;
- porphyrie.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice / risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

#### **Examen clinique et surveillance**

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications 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 des examens appropriés par imagerie tels qu'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 ;
- facteurs de risque thrombo-embolique (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension 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 et cancer de l'endomètre**

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Il a été rapporté une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes utilisant des estrogènes seuls. Cette augmentation est de 2 à 12 fois supérieure comparée aux femmes ne prenant pas d'estrogènes, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8).

Après arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif de façon cyclique pendant au moins 12 jours par mois / cycle de 28 jours ou la prise d'un traitement estro-progestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

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**

L'ensemble des données disponibles suggèrent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estro-progestatives mais aussi peut-être des estrogènes seuls, cette augmentation est fonction de la durée du THS.

Une étude randomisée *versus* placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) », et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estro-progestatives, qui devient évidente après environ 3 ans ([voir rubrique 4.8](#)).

L'augmentation du risque devient évidente après quelques années d'utilisation. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

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.

### **Cancer des ovaires**

Le cancer des ovaires est plus rare que le cancer du sein. Une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) de THS par estrogènes seuls a été associée à un risque légèrement plus élevé de cancer des ovaires (voir rubrique 4.8). Des études y compris l'étude WHI ont montré que l'utilisation à long terme de THS à base d'associations estro-progestatives peut conduire à un risque similaire voire légèrement plus faible (voir rubrique 4.8).

### **Accidents thrombo-emboliques veineux**

Le THS est associé à un risque relatif accru (1,3 à 3 fois) d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement ([voir rubrique 4.8](#)).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont notamment : utilisation d'estrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, antécédents personnels ou familiaux, obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-emboliques veineux.

Les patientes présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée ([voir rubrique 4.3](#)).

Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse mais avec un membre de la famille proche ayant des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés, tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est sévère (par exemple déficit en antithrombine III, en protéine S ou protéine C, ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. Les patientes devront être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée.

### **Maladie coronarienne**

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante traitées par une association estroprogestative ou par des estrogènes seuls.

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estro-progestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaire de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente avec l'âge.

### **Accidents vasculaires cérébraux ischémiques**

Une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été montrée chez les femmes traitées par une association d'estro-progestatifs ou des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou le temps après la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge ([voir rubrique 4.8](#)).

### **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).

L'utilisation de THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogènes seuls après 65 ans.

La composante progestative d'ANGELIQ est un antagoniste de l'aldostérone, doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la majorité des cas, la concentration sérique de potassium demeure inchangée. Cependant, au cours d'une étude clinique, l'utilisation concomitante d'épargneurs potassiques (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, ou les AINS) chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée a engendré une légère augmentation non significative de la concentration sérique de potassium, durant la prise de drospirénone.

De ce fait, il est recommandé de surveiller la kaliémie lors du premier mois de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale et une kaliémie initiale à la limite supérieure de la normale, et particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'épargneurs de potassium (voir également la rubrique 4.5).

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

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

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

Non modifié

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

#### 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).

Classification Système organe	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (<1/1000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie
Troubles du métabolisme et de la 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	

<b>Classification Système organe</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (&lt;1/1000)</b>
<b>Affections vasculaires</b>		Embolie, thromboses veineuses, hypertension artérielle, migraine, thrombophlébites, varices.	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, nausées, gonflements abdominaux.	Troubles gastro-intestinaux, diarrhées, constipation, vomissements, sécheresse buccale, flatulence, dysgueusie.	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Tests de la fonction hépatique anormaux.	Lithiase biliaire
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané.</b>		Troubles cutanés, acné, alopecie, prurit, rash, hirsutisme, troubles du système pileux	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Douleurs des extrémités, douleurs dorsales, arthralgie, crampes musculaires.	Myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Troubles urinaires, infections urinaires.	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	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.

## **Risque de cancer du sein**

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après.

### **Etude « Million Women Study » – Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans *2	Risque relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
<b>Estrogènes seuls</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Association estroprogestative</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
# Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation			
Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

### **Études WHI aux États-Unis : risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
<b>Estrogènes seuls (Estrogènes conjugués équinés)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
<b>Estrogène et progestatif CEE+MPA‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

2 \*Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés

3 \*Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein

## **Risque de cancer de l'endomètre**

### **Femmes ménopausées non hystérectomisées**

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude « Million Women Study », l'utilisation pendant 5 ans d'un

THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### **Cancer de l'ovaire**

L'utilisation à long terme d'un THS à base d'estrogènes seuls et d'une association estroprogestative a été associée à une faible augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 1 cas supplémentaire pour 2 500 utilisatrices est apparu après 5 ans.

### **Risque de thromboembolie veineuse (TEV)**

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés :

#### **Études WHI : risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale <sup>*4</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Association estroprogestative orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

4 \*Étude chez des femmes hystérectomisées

### **Risque de maladie coronarienne :**

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

### **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :**

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

#### **Études WHI combinées : risque additionnel d'AVC<sup>\*5</sup> ischémiques sur 5 ans de traitement**

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

5\*il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

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

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

## **4.9. Surdosage**

Non modifié



## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

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

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

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

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

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

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

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

Non modifié

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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

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

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

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

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

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

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE ANGELIQ 1mg/2mg, 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. ANGELIQ est utilisé chez les femmes ménopausées dont les dernières menstruations naturelles (règles) sont survenues il y a au moins 1 an.

#### ANGELIQ est utilisé pour :

##### Le traitement des troubles survenant après la ménopause

Lors de la ménopause, la quantité d'estrogène produite par le corps de la femme diminue. Cette diminution peut provoquer des symptômes tels que des sensations de chaleur au niveau du visage, du cou et de la poitrine (bouffées de chaleur). ANGELIQ soulage ces symptômes après la ménopause.

ANGELIQ vous sera prescrit uniquement si vos symptômes altèrent gravement votre vie quotidienne.

##### La prévention de l'ostéoporose

Après la ménopause, certaines femmes peuvent présenter une fragilité osseuse (ostéoporose). Votre médecin discutera avec vous des différents traitements possibles.

Si vous avez un risque accru de fracture ostéoporotique (liée à l'ostéoporose) et si vous ne pouvez pas recevoir les autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose, vous pouvez utiliser ANGELIQ pour prévenir l'ostéoporose après la ménopause.

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

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

##### Antécédents médicaux et examens réguliers

L'utilisation d'un THS entraîne des risques qui doivent être pris en considération lorsque vous décidez de commencer ce traitement ou de le continuer.

L'expérience chez les femmes avec une ménopause précoce (liée à une insuffisance ovarienne ou à une chirurgie) est limitée. Si vous avez une ménopause précoce, les risques liés à l'utilisation d'un THS peuvent être différents. Parlez-en à votre médecin.

Avant de commencer (ou recommencer) un THS, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Votre médecin peut décider de pratiquer un examen physique. Cet examen peut inclure un examen de vos seins et/ou si nécessaire, un examen gynécologique.

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

Faites régulièrement des tests de dépistage du cancer du sein comme recommandé par votre médecin.

### Contre-indications

#### Ne prenez jamais ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé:

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous ou si vous vous posez des questions sur les points suivants, **parlez-en à votre médecin** avant de prendre ANGELIQ.

#### Ne prenez pas ANGELIQ :

- Si vous avez ou avez eu un **cancer du sein**, ou s'il existe une suspicion que vous en ayez un ;
- Si vous avez un **cancer dépendant des estrogènes** tel qu'un cancer de la paroi de l'utérus (endomètre), ou s'il existe une suspicion que vous en ayez un ;
- Si vous avez des **saignements vaginaux non expliqués** ;
- Si vous avez un **développement exagéré de la paroi de l'utérus** (hyperplasie de l'endomètre) ;
- Si vous avez ou avez eu un **caillot sanguin dans une veine** (thrombose) tel que dans les jambes (thrombose veineuse profonde), ou dans les poumons (embolie pulmonaire) ;
- Si vous avez des **troubles de la coagulation sanguine** (tels qu'un déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine) ;
- Si vous avez ou avez eu récemment une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, telle qu'une **crise cardiaque**, un **accident vasculaire cérébral**, ou de **l'angine de poitrine** ;
- Si vous avez ou avez eu une **maladie du foie**, et que vos tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale ;
- Si vous avez une maladie héréditaire rare du sang appelée « porphyrie » ;
- Si vous avez une **maladie sévère du rein ou une insuffisance rénale aiguë** ;
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) aux estrogènes, progestatifs ou à l'un des composants de d'ANGELIQ (listés en rubrique 6 « Informations supplémentaires »).

**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/2mg, comprimé pelliculé :

Signalez à votre médecin avant de débuter votre traitement, si vous avez déjà eu un des signes suivants car ils peuvent revenir ou s'aggraver pendant le traitement par ANGELIQ. Si c'est le cas, consultez votre médecin pour des examens plus réguliers :

- fibromes dans votre utérus
- présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus (endométriose) ou antécédents de développement exagéré de votre muqueuse utérine (hyperplasie endométriale)
- risque augmenté de développer des caillots sanguins (voir « caillots de sang dans une veine (thrombose veineuse) »)
- risque augmenté d'avoir un cancer dépendant des estrogènes (par exemple si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère a eu un cancer du sein)
- hypertension artérielle
- une maladie du foie, telle qu'une tumeur bénigne du foie
- diabète
- calculs biliaires
- migraines ou maux de tête sévères.
- une maladie du système immunitaire qui peut affecter plusieurs parties du corps (lupus érythémateux disséminé, LED)
- épilepsie
- asthme
- une maladie affectant les tympans ou l'audition (otosclérose)
- un niveau très élevé de graisse dans votre sang (triglycérides)
- rétention d'eau liée à des troubles cardiaques ou rénaux

#### Arrêtez de prendre ANGELIQ et prévenez immédiatement votre médecin

Si vous notez l'apparition des signes suivants :

- une des pathologies signalées en rubrique « Ne prenez jamais ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé » ;
- jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux. C'est peut être un signe d'une maladie du foie ;



- une augmentation importante de votre pression artérielle (les symptômes peuvent être mal de tête, fatigue, sensations vertigineuses) ;
- maux de tête tels qu'une migraine, qui apparaissent pour la première fois ;
- si vous devenez enceinte ;
- si vous remarquez des signes d'un caillot sanguin, tels que :
  - gonflement douloureux et rougeurs au niveau de vos jambes,
  - douleur brutale dans la poitrine,
  - difficulté à respirer.

Pour plus d'information, voir rubrique « caillot de sang dans une veine (thrombose veineuse) ».

**Note :** ANGELIQ n'est pas un contraceptif oral. S'il s'est écoulé moins d'un an depuis vos dernières menstruations, ou si vous avez moins de 50 ans, vous pouvez avoir besoin d'une contraception complémentaire pour éviter une grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

## **THS et cancer**

### **Développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre)**

La prise d'un THS à base d'œstrogène seul augmentera le risque de développement exagéré de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) et de cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre). Le progestatif contenu dans ANGELIQ vous protège de ce risque supplémentaire.

### **Saignements irréguliers**

Vous pouvez avoir des saignements irréguliers ou des pertes sanguines (spotting) pendant les 3 à 6 premiers mois de prise d'ANGELIQ. Cependant, si ces saignements irréguliers :

- persistent au-delà des 6 premiers mois
- débutent alors que vous prenez ANGELIQ depuis plus de 6 mois
- persistent après l'arrêt du traitement par ANGELIQ

**consultez votre médecin dès que possible.**

### **Cancer du sein**

Les données suggèrent que la prise d'un THS combiné œstro-progestatif et possiblement à base d'œstrogène seul augmente le risque de cancer du sein. Ce risque supplémentaire dépend de la durée de prise du THS. Ce risque supplémentaire devient évident après plusieurs années. Toutefois, il revient à la normale en quelques années (maximum 5 ans) après l'arrêt du traitement

#### **Comparaison**

Chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ne prenant pas de THS, en moyenne 9 à 14 femmes sur 1000 auront un diagnostic de cancer du sein après une période de 5 ans. Pour les femmes âgées de 50 à 79 ans prenant un THS œstro-progestatif pendant plus de 5 ans, il y aura 13 à 20 cas sur 1000 utilisatrices (c'est-à-dire jusqu'à 4 à 6 cas supplémentaires).

**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 des ovaires**

Le cancer de l'ovaire est rare. Un risque de cancer de l'ovaire légèrement augmenté a été rapporté chez les femmes prenant un THS pendant au moins 5 à 10 ans.

Chez les femmes âgées de 50 à 69 ans ne prenant pas de THS, 2 femmes sur 1000 en moyenne auront un diagnostic de cancer de l'ovaire après une période de 5 ans. Chez les femmes utilisant un THS depuis 5 ans, il y aura entre 2 et 3 cas sur 1000 utilisatrices (c'est-à-dire jusqu'à 1 cas supplémentaire).

### **Effet des THS sur le cœur et la circulation**

#### **Caillots de sang dans une veine (thrombose veineuse)**

Le risque de **caillots sanguins dans les veines** est environ de 1,3 à 3 fois supérieur chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices, particulièrement pendant la première année de prise.

Ces caillots de sang peuvent être graves, et si l'un d'eux migre vers les poumons, cela peut causer des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, un malaise, voire parfois le décès.

Vous avez plus de risque d'avoir un caillot sanguin dans vos veines lorsque vous vieillissez, et dans les cas suivants. Signalez à votre médecin si l'un de ces situations s'applique à vous :

- vous ne pouvez pas marcher pendant une longue période en raison d'une chirurgie majeure, d'une blessure ou d'une maladie (voir également rubrique 3 « Si vous devez subir une opération chirurgicale »),
- vous êtes en surpoids sévère (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine qui nécessitent un traitement à long terme avec un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins,
- un de vos parents proches a déjà eu un caillot de sang dans la jambe, le poumon ou un autre organe,
- vous avez un lupus érythémateux systémique,
- vous avez un cancer.

Pour les signes de caillot sanguin, voir rubrique « arrêtez de prendre ANGELIQ et prévenez immédiatement votre médecin ».

#### Comparaison

Chez les femmes de la cinquantaine ne prenant pas de THS, un caillot sanguin veineux survient en moyenne chez 4 à 7 femmes sur 1000 après une période de 5 ans,

Chez les femmes de la cinquantaine prenant un THS estro-progestatif après une période de 5 ans, il y aura 9 à 12 cas sur 1000 utilisatrices (c'est-à-dire 5 cas supplémentaires).

#### Maladie cardiaque (crise cardiaque)

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

Les femmes de plus de 60 ans utilisatrices de THS estro-progestatif ont un risque légèrement supérieur de développer une maladie cardiaque par rapport à celles ne prenant pas de THS.

#### Accident Vasculaire Cérébrale (AVC)

Le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral est environ 1,5 fois supérieur chez les utilisatrices de THS que chez les non-utilisatrices.

Le nombre de cas supplémentaire d'AVC lié à l'utilisation de THS augmente avec l'âge.

#### Comparaison

Chez les femmes de la cinquantaine ne prenant pas de THS, un AVC est attendu en moyenne chez 8 femmes sur 1000 après une période de 5 ans.

Pour les femmes de la cinquantaine prenant un THS, il y aura 11 cas sur 1000 utilisatrices après une période de 5 ans (c'est-à-dire 3 cas supplémentaires).

#### Autres pathologies

- Le THS n'empêche pas la perte de mémoire. Le risque de perte de mémoire pourrait être toutefois plus élevé chez les femmes qui commencent à utiliser un THS après l'âge de 65 ans. Demandez conseil à votre médecin.
- 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 **tâches de jaunissement** (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

Certains médicaments peuvent interférer avec les effets d'ANGELIQ et entraîner des saignements irréguliers :

- les médicaments utilisés dans le traitement de **l'épilepsie** (par exemple phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine)
- les médicaments utilisés dans le traitement de la **tuberculose** (par exemple rifampicine et rifabutine)
- les médicaments utilisés dans le traitement **des infections par le VIH** (par exemple névirapine, éfavirenz, nelfinavir et ritonavir)
- les préparations à base de plantes contenant du **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 supplémentaire de la pression artérielle est possible.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, une plante médicinale ou un autre produit d'origine naturelle, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Analyses en laboratoire**

Si vous devez faire une prise de sang, signalez à votre médecin ou au personnel du laboratoire d'analyse que vous prenez ANGELIQ, car ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses.

#### *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.

Si vous devenez enceinte, 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/2mg, 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/2mg, 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.

#### **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 rubrique 2 « Caillots de sang dans une veine (thrombose veineuse) »).

Demandez à votre médecin quand vous pouvez reprendre ANGELIQ.

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

##### **Si vous avez pris plus de ANGELIQ 1mg/2mg, 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/2mg, 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/2mg, 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.

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

#### *Description des effets indésirables*

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

Les pathologies suivantes ont été rapportées plus souvent chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices :

- cancer du sein ;
- épaissement anormal ou cancer de la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale ou cancer) ;
- cancer de l'ovaire ;
- caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons (thrombo-embolie veineuse) ;
- maladie cardiaque ;
- accident vasculaire cérébral
- probable perte de mémoire si le THS est commencé après l'âge de 65 ans.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé et avec d'autres THS :

**Effets indésirables très fréquents** (affectant plus de 1 patiente sur 10):

- des saignements inattendus de type menstruations (voir également section 2 "THS et cancer / cancer de la paroi de l'utérus")
- 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 patientes 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 des saignements vaginaux
- pertes vaginales
- manque d'énergie, rétention d'eau localisée.

**Effets indésirables peu fréquents** (affectant entre 1 et 10 patientes 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 la 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 de sang"), hypertension artérielle, migraine, inflammation des veines, varices
- essoufflement
- troubles digestifs, diarrhée, constipation, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulences, sens du goût altéré
- perturbation 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 paroi de l'utérus, croissance bénigne inhabituelle des cellules de l'utérus, muguet, sécheresse vaginale et démangeaisons au niveau 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 patientes sur 10000) :

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés 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 :

- troubles de la vésicule biliaire,
- différents troubles cutanés :
  - pigmentation anormale de la peau touchant généralement le visage ou le cou, connue sous le nom de « masque de grossesse » (chloasma)
  - nodules rouges douloureux sous la peau (érythème noueux)
  - éruption avec taches rouges-violettes ou plaies en forme de cible (érythème multiforme)

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/2mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

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

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*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

Non modifié

### Exploitant

Non modifié

### Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié