

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Drospirénone 2,00 mg
Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : lactose (46mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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.

Mode d'administration

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

Pour le traitement des symptômes de la ménopause, la dose minimale efficace doit être utilisée.

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

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

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 aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Porphyrie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Non modifié

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

Effets d'autres médicaments sur ANGELIQ

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

Le métabolisme des estrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté en cas d'association à des médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier les iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (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.

Molécules ayant des effets variables sur la clairance des THS :

L'administration concomitante de THS avec certains inhibiteurs de protéases du VIH ou du VHC ainsi qu'avec des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'oestrogènes et/ou de progestatifs.

Dans certains cas, ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques significatives.

Molécules diminuant la clairance des THS (inhibiteurs enzymatiques) :

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

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

Influence d'ANGELIQ sur d'autres médicaments

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

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

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

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

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

ANGELIQ n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

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.

Biotransformation

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

Élimination

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

Etat d'équilibre et linéarité

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

La pharmacocinétique de la drospirénone est proportionnelle à la dose pour les doses comprises entre 1 et 4 mg.

ESTRADIOL

Absorption

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

La clairance métabolique est d'environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés par voies urinaire et biliaire, avec une demi-vie d'environ 24 heures.

Etat d'équilibre et linéarité

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

28 comprimés sous plaquette - calendrier (PVC transparent (250µm)/Aluminium (20µm)).

Boîtes de 1x28 comprimés et de 3x28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

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

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

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

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

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

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

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

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Exploitant

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Fabricant

Sans objet

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

Plaquette (PVC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

BAYER HEALTHCARE

Exploitant

Sans objet

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

LU, MA, ME, JE, VE, SA, DI

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

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

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

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais ANGELIQ :

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'une insuffisance 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 autres composants d'ANGELIQ (listés en rubrique 6).

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

Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ANGELIQ. 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 » ;
- 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'informations, 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'estrogène 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 estro-progestatif et possiblement à base d'estrogène 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 17 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 estro-progestatif pendant plus de 5 ans, il y aura 13 à 23 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.

De plus, il vous est conseillé de participer aux programmes de dépistage par mammographie lorsque ces programmes sont proposés. Lors d'un dépistage par mammographie, il est important que vous informiez l'infirmière ou le professionnel de santé qui procède à l'examen par rayons X que vous prenez un THS, car ce médicament peut augmenter la densité mammaire et ainsi modifier le résultat de la mammographie. Si la densité mammaire est augmentée, la mammographie peut ne pas détecter toutes les anomalies.

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'une 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/m²),
- 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 (LES),
- 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 cérébral (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 taches 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

Autres médicaments et ANGELIQ

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

Ceci concerne les médicaments suivants :

- 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) et des **infections par le virus de l'hépatite C**
- les préparations à base de plantes contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*)
- les médicaments utilisés dans le traitement des **infections fongiques** (par exemple itraconazole, voriconazole, fluconazole)
- les médicaments utilisés dans le traitement des **infections bactériennes** (par exemple clarithromycine, érythromycine)
- les médicaments utilisés dans le traitement de **certaines maladies cardiaques** ou de **l'hypertension artérielle** (par exemple vérapamil, diltiazem)
- le jus de pamplemousse.

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.

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

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement :

ANGELIQ est indiqué chez les femmes ménopausées.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Sportifs

Non modifié

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

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

ANGELIQ contient du lactose

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 1 mg / 2 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou 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.

Si'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 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 :

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 :

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 avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ANGELIQ peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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 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 :

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 "Caillots de sang dans une veine (thrombose veineuse)"), 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 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)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

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

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le blister après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient ANGELIQ

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

Aspect d'ANGELIQ 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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié