

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estradiol..... 1,00 mg

(sous forme d'estradiol hémihydraté)

Drospirénone ..... 2,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : lactose (46 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, de couleur rouge pâle, à faces convexes, inscription en creux sur une face des lettres DL dans un hexagone régulier.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. (Voir également rubrique 4.4).

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

S'il s'agit d'une première prescription chez des femmes n'ayant jamais reçu de traitement hormonal substitutif (THS) ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé à n'importe quel moment. En revanche, s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné séquentiel ou cyclique, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du traitement précédent.

##### Posologie

Un comprimé par jour. Chaque plaquette contient le traitement nécessaire pour 28 jours.

##### 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 ou 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**

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, 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 d'estrogènes seuls. Cette augmentation est de 2 à 12 fois supérieure comparée aux femmes ne prenant pas d'estrogène, selon la durée du traitement et la dose d'estrogènes utilisée (voir rubrique 4.8). Après l'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 estroprogestatif combiné continu empêche l'augmentation du risque associée aux estrogènes seuls comme THS.

Des métrorragies et des « spotting » 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 suggère une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes utilisant des associations estroprogestatives 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 (WHI) Study » et des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes traitées par des associations estroprogestatives, 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 estroprogestatifs combinés, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic radiologique de cancer du sein.

### **Cancer des ovaires**

Le cancer des ovaires est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent un risque légèrement plus élevé chez les femmes utilisant des THS à base d'estrogènes seuls ou des THS estroprogestatifs combinés, ce risque devient évident dans les 5 ans suivants le début de l'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, dont l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation de THS combinés serait associée à un risque similaire ou légèrement inférieur (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 et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thrombo-embolique 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, protéine S ou protéine C, ou combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

Chez les femmes suivant 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 supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé et 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 estroprogestative ou par des estrogènes seuls. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou avec 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 de taux plasmatiques 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, entraînant 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 (corticosteroid-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 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 telle 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**

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

#### **Effets des autres médicaments sur ANGELIQ**

*Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité 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 isoenzymes du cytochrome P450, tels que les anticonvulsivants (les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine, par exemple) et les anti-infectieux (la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz, par exemple), ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.

*Molécules ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :*

L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes ou des progestatifs. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences cliniques significatives.

Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH/VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.

*Molécules diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :*

Les inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : le fluconazole, l'itraconazole, le ketoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des progestatifs et/ou des estrogènes. Au cours d'une étude à doses répétées, l'administration concomitante d'une association de drospirénone (3 mg/jour) et d'estradiol (1,5 mg/jour) avec 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 % : 2,08-2,54). Aucune modification n'a été observée pour l'estradiol, cependant une augmentation de l'ASC de son métabolite le moins puissant, l'estrone, de 1,39 fois a été observée (intervalle de confiance à 90 % : 1,27-1,52).

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

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

### **Autres interactions**

#### **Examens biologiques**

La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests de la fonction hépatique, thyroïdien, surrénalien et rénal, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. La drospirénone provoque une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par son activité antiminéralocorticoïde légère.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

ANGELIQ n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par ANGELIQ impose l'arrêt immédiat du traitement. Aucune donnée clinique sur l'exposition à la drospirénone au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels chez l'être humain ne sont pas connus.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des associations d'estrogènes et de progestatifs.

### Allaitement

ANGELIQ n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

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

## 4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables classés selon la classification par discipline médicale MedDRA (MedDRA System Organ Class). Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés lors de 7 études cliniques de phase III (n = 2424 femmes) et ont été considérés comme pouvant être liés à ANGELIQ (1 mg d'estradiol associé à 0,5 ; 1 ; 2 ou 3 mg de drospirénone).

Les effets indésirables les plus communément rapportés ont été des mastodynies (>10 %) et, durant les premiers mois de traitement, des saignements et des spotting (>10 %). Les saignements irréguliers diminuent habituellement et leur fréquence décroît lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 5.1).

| <b>Classification<br/>Système organe</b>                               | <b>Fréquent<br/>(≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>        | <b>Peu fréquent<br/>(≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>   | <b>Rare<br/>(&lt;1/1000)</b> |
|--|---|--|------------------------------|
| <b>Affections<br/>hématologiques et<br/>du système<br/>lymphatique</b> |   |  | Anémie                       |
| <b>Troubles du<br/>métabolisme et de la<br/>nutrition</b>              |   | Prise de poids ou perte de poids,<br>anorexie, augmentation de l'appétit,<br>hyperlipémie      |                              |
| <b>Affections<br/>psychiatriques</b>                                   | Dépression, labilité<br>émotionnelle, nervosité | Troubles du sommeil, anxiété,<br>diminution de la libido.                                      |                              |
| <b>Affections du<br/>système nerveux</b>                               | Céphalées                                       | Paresthésies, altération des<br>capacités de concentration,<br>sensations vertigineuses        | Vertiges                     |
| <b>Affections oculaires</b>  |   | Affections oculaires, troubles visuels   |                              |
| <b>Affections de l'oreille<br/>et du labyrinthe</b>                    |   |  | Acouphènes                   |
| <b>Affections<br/>cardiaques</b>                                       |   | Palpitations   |                              |
| <b>Affections<br/>vasculaires</b>                                      |   | Embolie, thrombose veineuse,<br>hypertension artérielle, migraine,<br>thrombophlébite, varices |                              |
| <b>Affections<br/>respiratoires,<br/>thoraciques et</b>                |   | Dyspnée  |                              |

| <b>Classification<br/>Système organe</b>                       | <b>Fréquent<br/>(≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>  | <b>Peu fréquent<br/>(≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>  | <b>Rare<br/>(&lt;1/1000)</b> |
|--|---|---|------------------------------|
| <b>médiastinales</b>   |   |   |                              |
| <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, tumeur bénigne 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, œdème localisé  | Oedème 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 rapportés 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 rapporté 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'association 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 après 5 ans de traitement**

| Age (ans)   | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans <sup>a</sup> | Risque relative <sup>b</sup> | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 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)  |
| <sup>a</sup> Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés.  |  |                              |  |
| <sup>b</sup> 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. |  |                              |  |

### **Etudes WHI aux Etats-Unis : risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement**

| Age (ans)   | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Risque relatif (IC 95 %) | Nombre de cas supplémentaires pour 1000 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) <sup>a</sup>   |
| <b>Estrogène et progestatif CEE + MPA <sup>b</sup></b>  |   |                          |  |
| 50-79   | 17  | 1,2 (1,0-1,5)            | +4 (0 - 9)   |
| <sup>a</sup> Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.   |   |                          |  |
| <sup>b</sup> 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. |   |                          |  |

## Risque de cancer de l'endomètre

### *Femmes ménopausées non hystérectomisées*

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 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 1000 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 d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative a été associée à un risque légèrement augmenté d'un diagnostic de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a rapporté un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS comparé aux femmes qui n'ont jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % : 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans utilisant un THS pendant 5 ans, ce résultat correspond à environ 1 cas sur 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans n'utilisant pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de 5 ans.

## **Risque de thromboembolie veineuse**

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thrombo-embolique 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 :

### **Etudes WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement**

| <b>Age (ans)</b>                                    | <b>Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</b> | <b>Risque relatif (IC 95 %)</b> | <b>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS</b> |
|---|--|---------------------------------|---|
| <b>Estrogènes seuls par voie orale <sup>a</sup></b> |  |                                 |   |
| 50-59   | 7  | 1,2 (0,6-2,4)                   | 1 (-3 - 10)   |
| <b>Association estroprogestative orale</b>          |  |                                 |   |
| 50-59   | 4  | 2,3 (1,2-4,3)                   | 5 (1 - 13)  |

<sup>a</sup> Etude 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).

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

| <b>Age (ans)</b> | <b>Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans</b> | <b>Risque relatif (IC 95%)</b> | <b>Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans</b> |
|------------------|--|--------------------------------|---|
| 50-59            | 8  | 1,3 (1,1-1,6)                  | 3 (1-5)   |

<sup>a</sup> 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 estroprogestatif :

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

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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](http://www.ansm.sante.fr).

### **4.9. Surdosage**

Lors d'études cliniques menées chez des volontaires de sexe masculin, la drospirénone a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 100 mg. Sur la base de l'expérience acquise avec les contraceptifs oraux estro-progestatifs, les symptômes susceptibles d'apparaître à la suite d'un surdosage sont des nausées et des vomissements et - chez les jeunes filles et certaines femmes – des hémorragies vaginales. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit donc être symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03FA17.**

#### **ESTRADIOL**

Angeliq contient du 17 $\beta$ -estradiol synthétique, chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause. Les estrogènes préviennent la perte osseuse suite à la ménopause ou à une ovariectomie.

#### **DROSPIRENONE**

La drospirénone est un progestatif synthétique.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et, sans opposition, majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées permet de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes sans toutefois l'éliminer.

La drospirénone est dotée d'une activité anti-aldostérone et peut donc entraîner une augmentation de l'excrétion hydrosodée et une diminution de l'excrétion potassique.

Lors d'études menées chez l'animal, la drospirénone n'a fait preuve d'aucune activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde.

#### **Résultats d'essais cliniques**

Soulagement des symptômes de déficit en estrogènes et des saignements :

- Le soulagement des symptômes de la ménopause est apparu dès les premières semaines de traitement.
- Une aménorrhée a été rapportée chez 73 % des femmes sur la période du 10<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois de traitement. Des saignements irréguliers et/ou des spotting sont apparus chez 59 % des femmes lors des 3 premiers mois de traitement et chez 27 % sur la période du 10<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois de traitement.

Prévention de l'ostéoporose

- Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tant que le traitement est maintenu. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.
- Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

- Au bout de 2 ans de traitement par ANGELIQ, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche a été de  $3,96 \pm 3,15$  % (moyenne  $\pm$  ET) chez des patientes ostéopéniques et de  $2,78 \pm 1,89$  % (moyenne  $\pm$  ET) chez des patientes non ostéopéniques. Dans ces deux sous populations, le pourcentage de femmes dont la DMO de la hanche est restée identique ou a augmenté au cours du traitement a été de respectivement 94,4 % et 96,4 %.
- ANGELIQ a également eu un effet sur la DMO du rachis lombaire. L'augmentation au bout de 2 ans de traitement a été de  $5,61 \pm 3,34$  % (moyenne  $\pm$  ET) chez les femmes ostéopéniques et de  $4,92 \pm 3,02$  % (moyenne  $\pm$  ET) chez les femmes non ostéopéniques, les pourcentages de femmes dont la DMO au niveau lombaire est restée identique ou a augmenté au cours du traitement étant respectivement de 100 % et 96,4 %.

#### Activité anti-minéralocorticoïde

- La drospirénone possède des propriétés anti-aldostérone qui peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle chez les femmes hypertendues. Une étude contrôlée en double aveugle versus placebo chez des femmes ménopausées hypertendues traitées par ANGELIQ (n = 123) pendant 8 semaines, a montré une diminution significative des valeurs de PA systolique et diastolique (valeurs mesurées au cabinet :  $-12/-9$  mmHg par rapport à l'état basal, et  $-3/-4$  mmHg après correction de l'effet placebo ; mesures effectuées en ambulatoire sur 24 h :  $-5/-3$  mmHg par rapport à l'état basal et  $-3/-2$  mmHg après correction de l'effet placebo).

ANGELIQ ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension. Les femmes souffrant d'hypertension doivent être traitées selon les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hypertension.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **DROSPIRENONE**

#### **Absorption**

L'absorption de la drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique, d'environ 21,9 ng/ml, est atteint au bout d'une heure environ. En cas d'administrations répétées, la concentration maximale à l'état d'équilibre de 35,9 ng/ml est atteinte au bout d'environ 10 jours. La biodisponibilité absolue de la drospirénone est comprise entre 76 et 85 % et n'est pas altérée par la prise concomitante d'aliments.

#### **Distribution**

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent selon un schéma biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 35 - 39 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais non à la SHBG (sex-hormone binding globulin) ou à la CBG (corticosteroid 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.

#### **État d'équilibre et linéarité**

Après administration orale quotidienne d'ANGELIQ, les concentrations de la drospirénone atteignent l'état d'équilibre après environ 10 jours. Les taux sériques de la 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 de la drospirénone à l'état d'équilibre 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 de l'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 de l'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 de l'estrone libre.

### **Élimination**

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

### **État d'équilibre et linéarité**

Après administration orale quotidienne d'ANGELIQ, les concentrations de l'estradiol atteignent l'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 tabagisme. La cinétique de la drospirénone était comparable entre les deux groupes pendant les phases d'absorption et de distribution avec des valeurs C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub> 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 atteintes d'insuffisance hépatique modérée, comparés à celles dont la fonction hépatique était normale.

### 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 la drospirénone chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance créatinine (Clcr), 50-80 ml/min) étaient comparables aux concentrations sériques chez les sujets sains (Clcr > 80 ml/min). Ces concentrations sériques étaient en moyenne supérieures de 37 % pour les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 ml/min). L'analyse de la régression linéaire des valeurs de l'aire sous la courbe 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 devrait être sans conséquence clinique.

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

Les études menées chez l'animal avec la drospirénone et l'estradiol ont confirmé les effets estrogéniques et progestomimétiques attendus. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles figurant déjà dans le RCP.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone, stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol 6000, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **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**

Pas d'exigences particulières.

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

### **BAYER HEALTHCARE**

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

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

- 363 502-9 ou 34009 363 502 9 8 : 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**

Date de première autorisation: 16 mars 2004

Date de dernier renouvellement: 11 décembre 2012

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

04 décembre 2015

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

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

Liste I

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

**Estradiol - Drospirénone**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Estradiol..... 1,00 mg  
(sous forme d'estradiol hémihydraté)  
Drospirénone ..... 2,00 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 1 et de 3 plaquettes de 28 comprimés.

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

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Sans objet.

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

**Titulaire**

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

**Exploitant**

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

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

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

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

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquette (PVC/Aluminium).

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

Estradiol - Drospirénone

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

**BAYER HEALTHCARE**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

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

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

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

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

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

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

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

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

**Estradiol - Drospirénone**

#### 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.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ANGELIQ 1mg/2mg, comprimé pelliculé et dans quels 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. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Progestatifs et estrogènes en association fixe - G03FA17

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 ?

### 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.**

### 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.**

## **Avertissements et précautions**

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 »,
- un 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),
- des 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 pourriez présenter 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 estroprogestatif 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 quelques 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 de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est rare, beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'associations estro-progestatives est associée à un risque de cancer de l'ovaire légèrement augmenté.

Le risque de cancer de l'ovaire varie avec l'âge. Par exemple, **chez les femmes** âgées de 50 à 54 ans n'utilisant pas de THS, environ 2 femmes sur 2000 auront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de 5 ans. Chez les femmes utilisant un THS depuis 5 ans, il y aura environ 3 cas sur 2000 utilisatrices (c'est-à-dire environ 1 cas supplémentaire).

### Effet d'un 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/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 disséminé (LED),
- 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 sur une période de 5 ans.

Chez les femmes de la cinquantaine prenant un THS estro-progestatif sur 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 sur une période de 5 ans.

Pour les femmes de la cinquantaine prenant un THS, il y aura 11 cas sur 1000 utilisatrices sur 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.

### **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 les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate et le felbamate)
- 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** et par le **virus de l'hépatite C** (appelés inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse par exemple : la névirapine, l'éfavirenz, le nelfinavir et le ritonavir)
- Les préparations à base de plantes contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*)
- les médicaments utilisés dans le **traitement des infections fongiques** (par exemple la griséofulvine, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole)
- les médicaments utilisés dans le **traitement des infections bactériennes** (par exemple la clarithromycine, l'érythromycine)
- les médicaments utilisés dans le **traitement de certaines maladies cardiaques** ou de l'**hypertension artérielle** (par exemple le vérapamil, le diltiazem)
- le jus de pamplemousse.

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

- les médicaments utilisés dans le traitement :
  - de **l'inflammation** ou de la **douleur** (par exemple, l'aspirine, l'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 l'énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple le 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.

### **Examens biologiques**

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.

### **ANGELIQ avec des aliments et boissons**

Sans objet.

### **Grossesse et allaitement**

ANGELIQ est indiqué chez les femmes ménopausées.

Si vous devenez enceinte, arrêtez immédiatement de prendre ANGELIQ et contactez votre médecin..

### **Sportifs**

Sans objet.

### **Conduite de véhicules et utilisation de 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.

### **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 1mg/2mg, comprimé pelliculé ?**

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 :**

Prendre un comprimé par jour, de préférence à la même heure. Avez 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 avez pris plus d'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.

### **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 le comprimé que vous avez oublié de prendre.

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

### **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 pourriez 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 ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 rubrique 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 rubrique 2 « THS et cancer »)
- tension mammaire
- douleurs mammaires

Les **saignements inattendus de type menstruations** apparaissent au cours des premiers mois de traitement par 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 rubrique 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 signalés avec d'autres THS :

- maladie 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](http://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 1mg/2mg, comprimé pelliculé ?

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient Angeliq

- Les substances actives sont :

Estradiol..... 1,00 mg

(sous forme d'estradiol hémihydraté)

Drospirénone ..... 2,00 mg

- 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).

### Qu'est-ce que 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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

**BAYER PHARMA AG**  
MÜLLERSTRASSE 170 – 178  
D-13353 BERLIN

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

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.**

Angeliq – Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Croatie, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie,

Angemin – Danemark, Islande, Suède.

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

**décembre 2015.**

### **Autres**

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