

**Angeliq®**  
**estradiol**  
**drospirenona**

**Forma farmacêutica:**

Comprimido revestido

**Via de administração:**

oral

**Apresentação:**

Cartucho contendo 1(3) blíster(es)-calendário com 28 comprimidos revestidos

**Uso Adulto**

**Composição:**

Cada comprimido revestido contém 1 mg de estradiol (correspondente a 1,033 mg de estradiol hemiidratado) e 2 mg de drospirenona.

Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro vermelho

**Informações à paciente:**

**Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade**

**da embalagem. Mantenha a bula do medicamento sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.**

**Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o medicamento, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia de reposição hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do medicamento e sua utilização.**

### **Como Angeliq<sup>®</sup> funciona?**

Angeliq<sup>®</sup> é um comprimido revestido utilizado na terapia de reposição hormonal (TRH).

Cada comprimido revestido contém estradiol e progestógeno, hormônios que deixam de ser produzidos durante o climatério (menopausa). Desta forma, este medicamento repõe os hormônios que o organismo não fabrica mais. Embora a mudança de vida seja natural, ela freqüentemente causa sintomas angustiantes, que estão ligados à perda gradual dos hormônios produzidos pelos ovários. Adicionalmente, essa perda deixa os ossos mais finos. Em algumas mulheres este efeito pode ser extenso, dando origem à osteoporose na pós-menopausa e posteriormente pode resultar em fraturas dos ossos. Estudos clínicos realizados com medicamentos que promovem reposição hormonal indicam que o tratamento a longo prazo reduz o risco de fraturas ósseas.

De acordo com “Women’s Health Questionnaire”, Angeliq<sup>®</sup> promove efeito positivo no bem-estar e na qualidade de vida. As principais melhorias podem ser observadas nos sintomas somáticos, ansiedade e dificuldades cognitivas.

Além disso, estudos clínicos sugerem que, em mulheres após a menopausa (após o último episódio de sangramento), o risco de se ter câncer no intestino grosso (cólon) pode ser reduzido.

O estrogênio (por exemplo, a substância ativa estradiol) evita ou alivia os sintomas desagradáveis do climatério. A adição contínua do progestógeno (por exemplo, a substância ativa drospirenona) evita o espessamento da camada de revestimento do útero e leva à redução (e, na maioria das mulheres, à subsequente eliminação) do sangramento do tipo menstruação.

### **Por que Angeliq<sup>®</sup> foi indicado?**

Angeliq<sup>®</sup> é indicado na terapia de reposição hormonal para o tratamento de sintomas do climatério em mulheres na pós-menopausa há mais de um ano, tais como ondas de calor e suor excessivo, distúrbios do sono, comportamento depressivo, nervosismo e sinais de involução da bexiga e dos órgãos genitais. Angeliq<sup>®</sup> é adequado para mulheres que ainda possuem útero (útero intacto).

Algumas mulheres são mais predispostas do que outras ao desenvolvimento de osteoporose quando atingem idade mais avançada, dependendo de seu histórico clínico e estilo de vida. Se for adequado, você pode ter a prescrição de Angeliq<sup>®</sup> para prevenção de osteoporose.

### **Quando não devo usar Angeliq<sup>®</sup>?**

*Você não deve usar Angeliq<sup>®</sup> nas condições descritas a seguir. Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico:*

- *presença de sangramento vaginal sem explicação;*
- *ocorrência ou suspeita de câncer de mama;*
- *ocorrência ou suspeita de outras malignidades influenciadas por hormônios sexuais;*
- *presença ou antecedente de tumor no fígado (benigno ou maligno);*
- *presença de doença grave no fígado;*

- *presença ou antecedente de doença renal grave, enquanto os valores laboratoriais para função renal estiverem fora do intervalo considerado normal;*
- *história recente de ataque cardíaco e/ou derrame;*
- *história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo de sangue) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar);*
- *presença de níveis muito elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura no sangue);*
- *gravidez ou lactação;*
- *hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Angeliq®.*

*Se qualquer um destes casos ocorrer pela primeira vez enquanto estiver usando Angeliq®, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.*

*“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”*

*O medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação. Informe ao médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.*

*“Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.”*

*Angeliq® é indicado para mulheres na pós-menopausa há mais de um ano. “Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.”*

**➤ O que devo saber antes de usar Angeliq®?**

*“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.”*

*Devem ser realizados exame ginecológico, das mamas, avaliação da pressão arterial e outros exames que forem julgados adequados pelo médico. Se você apresenta história de qualquer doença no fígado, a função hepática deverá ser monitorada periodicamente.*

*No caso de suspeita de adenoma (tumor geralmente benigno) do lobo anterior da hipófise, o médico deverá excluir a possibilidade da existência desta condição antes de iniciar o tratamento.*

*Angeliq<sup>®</sup> não é um contraceptivo oral. Se você ainda tem a possibilidade de engravidar, é improvável que Angeliq<sup>®</sup> altere esta possibilidade.*

➤ ***Que precauções devem ser adotadas?***

*Antes do início do tratamento converse com seu médico sobre os riscos e os benefícios de Angeliq<sup>®</sup>.*

*Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios eqüinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.*

*Embora este estudo não tenha sido feito com Angeliq<sup>®</sup>, não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca e/ou derrame.*

*O uso de terapia de reposição hormonal requer cuidadosa supervisão médica na presença de qualquer uma das condições descritas abaixo, as quais devem ser comunicadas ao médico antes do início do uso de Angeliq®:*

- *risco aumentado de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nas suas veias (o risco aumenta com a idade, podendo ser maior no caso de você ou algum familiar direto ter tido trombose nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões, se você estiver acima do peso ou possuir varizes);*
- *se você já usa Angeliq®, informe seu médico, com antecedência, sobre qualquer previsão de hospitalização ou cirurgia, devido à possibilidade temporária do aumento do risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda após uma cirurgia, ferimentos graves ou imobilização;*
- *se você sofre de doença renal leve a moderada e está sob terapia (medicamentos poupadores de potássio). Neste caso, fale para seu médico que tipo de medicamento você está utilizando, ele poderá lhe orientar;*
- *se você tem leiomioma (tumor benigno do útero);*
- *se você tem ou já teve endometriose (presença de tecido de revestimento do útero em locais no organismo onde normalmente não seria achado);*
- *doença do fígado ou da vesícula biliar;*
- *história de icterícia (pele amarelada) durante gestação ou uso prévio de hormônios sexuais;*
- *diabetes;*
- *presença de níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura no sangue);*
- *pressão alta;*
- *presença ou antecedentes de cloasma (pigmentação marrom-amarelada na pele); neste caso, evite exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;*
- *epilepsia;*
- *mamas com nódulo ou doloridas (doença benigna de mama);*
- *asma;*
- *enxaqueca;*

- *doenças hereditárias, tais como porfiria (distúrbio metabólico) ou otosclerose (surdez);*
- *lupus eritematoso sistêmico (LES, doença inflamatória crônica);*
- *presença ou antecedente de coréia menor (doença que provoca movimentos incomuns);*
- *episódios de inchaço em partes do corpo, tais como mãos, pés, face, vias aéreas, causados por um defeito em um gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário). O hormônio estradiol contido em Angeliq<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas do angioedema hereditário;*
- *65 anos ou mais quando a TRH for iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como capacidade de memória (demência).*

➤ **TRH e o câncer**

- *Câncer endometrial*

*O risco de câncer endometrial (câncer da camada de revestimento do útero) aumenta quando estrogênios são usados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno presente em Angeliq<sup>®</sup> inibe este risco.*

- *Câncer de mama*

*Em alguns estudos, observou-se que o câncer de mama é diagnosticado com frequência um pouco maior entre usuárias de terapia de reposição hormonal (TRH) por vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios. Quando se interrompe o uso da TRH, este risco aumentado desaparece em poucos anos.*

*Aumentos similares em diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebidas alcoólicas ou obesidade.*

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas. Isto pode dificultar a detecção mamográfica de câncer de mama em alguns casos. Desta forma, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.

**- Câncer de fígado**

Durante ou após o uso de hormônios sexuais tais como os contidos em Angeliq<sup>®</sup>, foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Embora tais eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrerem quaisquer distúrbios abdominais incomuns que não desapareçam em curto espaço de tempo.

**Descontinue o uso de Angeliq<sup>®</sup> e procure o médico imediatamente quando apresentar:**

- ocorrência, pela primeira vez, de enxaqueca (tipicamente representada por dor de cabeça latejante e náusea precedida por distúrbios visuais);
- agravamento de enxaqueca preexistente ou dor de cabeça com intensidade ou frequência incomuns;
- distúrbios repentinos de visão ou audição;
- veias inflamadas (flebite).

Se houver a ocorrência ou suspeita de formação de coágulo sangüíneo durante o uso de Angeliq<sup>®</sup>, descontinue imediatamente o seu uso e procure seu médico. Devem ser vistos como sinais indicativos de advertência:

- tosse com sangue;
- dores incomuns ou inchaço nas pernas ou braços;
- dificuldade respiratória repentina;
- desmaio.



*Angeliq<sup>®</sup> também deve ser interrompido imediatamente em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia (amarelamento da pele).*

*Procure seu médico se ocorrer sangramento após um período prolongado de ausência de menstruação (amenorréia).*

### **Gravidez e lactação**

*Angeliq<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres durante a gravidez ou lactação.*

*Entretanto, estudos têm demonstrado que hormônios esteroidais (as substâncias ativas contidas em Angeliq<sup>®</sup> são hormônios esteroidais) não apresentam risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado tais hormônios antes da gestação ou que utilizaram esses hormônios inadvertidamente no início da gestação.*

#### **➤ O que deve ser observado quando dirigir ou operar máquinas?**

*Não há conhecimento de efeitos ou restrições sobre o uso de Angeliq<sup>®</sup> quanto à habilidade de dirigir e operar máquinas.*

#### **➤ O que devo fazer se estiver usando qualquer outro medicamento?**

*“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”*

*Também informe a qualquer outro médico ou dentista que venha a lhe prescrever outro medicamento que você está tomando Angeliq<sup>®</sup>.*

*O uso de alguns medicamentos pode afetar a ação da terapia de reposição hormonal e eventualmente promover sangramento irregular. Isto foi verificado com medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina), da tuberculose (por*

*exemplo, rifampicina) e com alguns antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclinas) utilizados no tratamento de outras doenças infecciosas.*

*Angeliq® apresenta um potencial para diminuir a pressão arterial em mulheres com pressão alta. Caso você utilize medicamentos anti-hipertensivos, converse com seu médico que irá lhe orientar.*

*A ingestão excessiva de bebida alcoólica durante o uso de TRH exerce influência sobre o tratamento. Seu médico poderá orientá-la a respeito.*

*O uso de TRH pode alterar os resultados de certos testes laboratoriais. Sempre informe ao seu médico ou à equipe laboratorial que você está utilizando TRH.*

#### **Como devo usar Angeliq®?**

*“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”*

*“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”*

*“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”*

A cartela de Angeliq® contém 28 comprimidos revestidos de cor vermelho rosado sem odor ou gosto característico. Tome um comprimido por dia. Não importa em que período do dia você toma o comprimido, mas, uma vez escolhido um determinado horário, você deve mantê-lo aproximadamente constante. Tome o comprimido com líquido, se necessário. A ingestão junto com alimentos não interfere com a ação de Angeliq®.

*“Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.”*

Inicie uma nova cartela no dia seguinte à tomada do último comprimido da cartela anterior. Nunca deixe intervalo entre as cartelas. A tomada de comprimidos é contínua. Seu médico irá lhe informar sobre a duração do tratamento.

Se você estiver usando TRH pela primeira vez ou se estiver mudando de um medicamento para TRH combinada contínua (onde todos os comprimidos contêm a mesma composição), a tomada de Angeliq<sup>®</sup> pode ser iniciada a qualquer momento.

Se você estiver mudando de uma TRH combinada seqüencial (na qual os comprimidos têm composição diferente e geralmente apresentam cores diferenciadas), complete o ciclo atual da terapia antes de iniciar o uso de Angeliq<sup>®</sup>.

➤ **O que devo fazer no caso de esquecimento da tomada de um comprimido?**

Se houver um atraso de menos de 24 horas, tome o comprimido esquecido assim que lembrar e tome o próximo comprimido no horário habitual.

Se houver um esquecimento com atraso de mais de 24 horas do horário habitual, deixe o comprimido esquecido na cartela e continue tomando os comprimidos restantes no horário habitual nos dias seguintes.

Se houver interrupção da tomada dos comprimidos por vários dias, pode ocorrer sangramento irregular.

➤ **O que devo fazer se meu sangramento parecer diferente?**

Angeliq<sup>®</sup> foi planejado para terapia de reposição hormonal sem ocorrência de sangramento no ciclo. Entretanto, durante os primeiros meses de tratamento,

pode ocorrer sangramento a qualquer momento, mas é improvável que seja abundante. Os sangramentos devem diminuir e finalmente parar.

Se continuar a ocorrer sangramento significativo ou se o sangramento ou gotejamento tornarem-se incômodos para você, consulte seu médico sobre a descontinuação do tratamento ou mudança para uma terapia seqüencial.

### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

*Como todos os medicamentos, Angeliq<sup>®</sup> pode ocasionar reações adversas.*

#### **➤ Reações adversas graves**

*As reações adversas graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal e sintomas relacionados estão descritas no item “Que precauções devem ser adotadas?”.*

*Leia essas informações com cuidado e, se necessário, consulte seu médico.*

*As reações adversas descritas a seguir que podem ocorrer com o uso de Angeliq<sup>®</sup>, estão baseadas em relatos de estudos clínicos realizados com o medicamento.*

*“Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.”*

*Durante os primeiros meses de tratamento, pode ocorrer sangramento vaginal em períodos inesperados (sangramento e gotejamento). Estes geralmente são temporários e normalmente desaparecem com a continuação do tratamento. Se isto não ocorrer, consulte seu médico.*

*Dor nas mamas é um sintoma muito comum (em uma porcentagem maior ou igual a 10%). Uma em cada cinco mulheres relatou a ocorrência de dor nas mamas nos estudos clínicos com Angeliq®.*

<i>Classificação por sistema corpóreo</i>	<i>Freqüente (≥1/100 a &lt;1/10)</i>	<i>Pouco Freqüente (≥1/1.000 a &lt;1/100)</i>	<i>Raro (&lt;1/1.000)</i>
<i>Distúrbios no sistema sangüíneo e linfático</i>			<i>anemia</i>
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>		<i>aumento ou diminuição do peso, anorexia (falta de apetite), aumento do apetite e aumento de lipídeos no sangue</i>	
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>	<i>depressão, estabilidade emocional, irritabilidade</i>	<i>distúrbios do sono, ansiedade, diminuição do desejo sexual (libido)</i>	
<i>Distúrbios no sistema nervoso</i>	<i>dor de cabeça</i>	<i>formigamento ou adormecimento de mãos ou pés, diminuição da capacidade de concentração, tontura</i>	<i>vertigem</i>

<i>Distúrbios nos olhos</i>		<i>distúrbios visuais, distúrbio nos olhos</i>	
<i>Distúrbios do ouvido e labirinto</i>			<i>zumbido nos ouvidos</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>		<i>palpitação</i>	
<i>Distúrbios vasculares</i>		<i>embolia, formação de coágulo na veia (trombose venosa), pressão alta (hipertensão), enxaqueca, inflamação na veia causada por coágulo sanguíneo (tromboflebite), veias varicosas</i>	
<i>Distúrbio respiratório, torácico e mediastínico</i>		<i>respiração encurtada (dispnéia)</i>	
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>dor abdominal, náuseas, abdome aumentado</i>	<i>distúrbio gastrintestinal, diarreia, constipação, vômito, boca seca, flatulência, alteração do paladar</i>	
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>		<i>teste de função hepática anormal</i>	<i>inflamação da vesícula</i>

			(colelitíase)
<i>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</i>		<i>distúrbio da pele, acne, perda ou afinamento incomum dos cabelos (alopécia), prurido, erupção cutânea, hirsutismo, alterações no cabelo</i>	
<i>Distúrbios no sistema musculoesquelético e nos tecidos conectivos</i>		<i>dor nas extremidades, dor nas costas, dor nas juntas, câibras musculares</i>	<i>dor muscular</i>
<i>Distúrbios renal e urinário</i>		<i>distúrbio no trato urinário, infecção no trato urinário</i>	
<i>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</i>	<i>tumor benigno de mama, aumento das mamas, aumento de leiomiomas (tumor benigno no útero), tumor benigno no colo do útero, distúrbio menstrual,</i>	<i>câncer de mama, hiperplasia endometrial (aumento do número de células da camada de revestimento do útero), tumor benigno no útero, nódulo nas mamas, distúrbio uterino,</i>	<i>inflamação da tuba uterina (salpingite)</i>

	<i>corrimento</i>	<i>distúrbio nos ovários, distúrbio na camada de revestimento do útero, dor pélvica, infecção genital com corrimento, candidíase vaginal, ressecamento vaginal</i>	
<i>Distúrbios e condições gerais do local da administração</i>	<i>fraqueza, edema localizado</i>	<i>inchaço generalizado, dor no peito, mal-estar, transpiração aumentada</i>	<i>calafrios</i>

***Informações adicionais de investigações especiais:***

*As reações adversas descritas a seguir foram relatadas em dois estudos clínicos realizados com mulheres com pressão alta (hipertensão).*

***Distúrbios nutricionais e metabólicos:***

*Hiperpotassemia (aumento anormal da concentração de íons potássio no sangue, também conhecido por hipercalemia).*

***Distúrbios cardíacos:***

*Insuficiência cardíaca;*

*Arritmia cardíaca (ritmo cardíaco rápido). Essa alteração no ritmo ocorre geralmente em indivíduos com distúrbios cardíacos.*



*Intervalo Q-T (parte específica do ciclo elétrico cardíaco) prolongado*  
*Cardiomegalia (condição na qual o coração está aumentado).*

***Investigações:***

*Aumento da aldosterona (hormônio adrenal) no sangue.*

***As reações adversas a seguir foram relatadas com o uso de produtos para TRH:***

*Eritema nodoso (doença de pele); eritema multiforme (doença de pele); cloasma (manchas marrom amareladas na pele do rosto); dermatite hemorrágica (inflamação na pele com bolhas de sangue);*

*Em mulheres com episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas que são causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário), o hormônio estradiol do Angeliq<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário (Veja o item “Precauções”).*

***“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”***

***Onde e como devo guardar Angeliq<sup>®</sup>?***

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

*“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”*

## **Informações técnicas aos profissionais de saúde:**

### **Características farmacológicas:**

#### **➤ Farmacodinâmica**

Angeliq<sup>®</sup> contém 17-beta-estradiol, que é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno (natural), e o progestógeno sintético drospirenona. O 17-beta-estradiol fornece reposição hormonal durante e após o climatério. A adição de drospirenona (DRSP) auxilia na promoção do controle de sangramento e contrapõe-se ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial causada por estrogênios.

#### **- Efeitos do estradiol**

A perda da função ovariana, acompanhada por diminuição da produção de estrogênio e progesterona, leva à síndrome menopausal caracterizada por sintomas vasomotores e orgânicos. A terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada para eliminar estes sintomas.

De todos os estrogênios fisiológicos, o estradiol é o mais potente e com a mais elevada afinidade ao receptor de estrogênio. Órgãos-alvo do estrogênio incluem, particularmente, útero, hipotálamo, hipófise, vagina, mamas e ossos (osteoclastos).

Outros efeitos dos estrogênios incluem redução das concentrações de insulina e glicose sangüínea, efeitos vasoativos locais mediados por receptores e efeitos independentes do receptor sobre o músculo vascular liso. Receptores de estrogênio têm sido identificados no coração e nas artérias coronarianas.

A administração oral de estrogênios naturais é vantajosa em certos casos de hipercolesterolemia, com a finalidade de maximizar os efeitos benéficos do metabolismo hepático sobre os lipídios.

Após um ano de tratamento com Angeliq<sup>®</sup>, as alterações médias nos níveis de HDL-colesterol foram pequenas, com um leve aumento de 1,1% para a

associação com 1 mg de drospirenona (DRSP) e uma leve diminuição de 1,6% e 3,4% para a associação com 2 mg e 3 mg de DRSP, respectivamente. Os níveis séricos de LDL-colesterol diminuíram em média 11% (1 mg DRSP), 14% (2 mg DRSP) e 13% (3 mg DRSP) quando comparados a uma diminuição de 9% após um ano de tratamento com 1 mg de estradiol (E2) isoladamente.

A associação com DRSP parece atenuar o aumento nos níveis de triglicérides promovido pelo tratamento isolado com 1 mg de E2. Após 1 ano de tratamento com 1 mg de E2, os níveis de triglicérides das pacientes estavam, na média, aproximadamente 18% acima dos valores basais, quando comparados aos aumentos médios de 9% (1 mg de DRSP), 5% (2 mg DRSP) e 4% para as associações de 1 mg de E2 com DRSP.

O tratamento com Angeliq<sup>®</sup> por 2 anos promoveu aumento médio na densidade mineral óssea de aproximadamente 3 a 5%, enquanto que após tratamento com placebo observou-se diminuição média de aproximadamente 0,5%. Tanto nas pacientes osteopênicas quanto nas não-osteopênicas verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na densidade mineral do osso íliaco entre o tratamento com a substância ativa e o tratamento com o placebo. Aumento na densidade mineral óssea na espinha lombar e no corpo todo também foi observado nos grupos tratados com a substância ativa.

Em mulheres que não apresentam osteoporose na pós-menopausa, o uso de TRH por períodos prolongados tem demonstrado diminuir o risco de ocorrência de fraturas periféricas.

A TRH também apresenta efeito positivo sobre o colágeno e a espessura da pele e pode retardar o processo de enrugamento da pele.

Monoterapia com estrogênio exerce efeito estimulante dose-dependente sobre a mitose e a proliferação do endométrio, aumentando, assim, a frequência de hiperplasia endometrial e, conseqüentemente, o risco de carcinoma endometrial. Com a finalidade de evitar hiperplasia endometrial, é necessária a associação com um progestógeno.

#### **- Efeitos da drospirenona (DRSP)**

A drospirenona exerce efeitos farmacodinâmicos muito semelhantes ao da progesterona natural.

*Atividade progestogênica:*

A drospirenona é um progestógeno potente com efeito inibidor central sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Em mulheres férteis, a drospirenona exerce efeito contraceptivo; a ovulação é inibida quando a drospirenona é administrada isoladamente. A dose mínima de drospirenona para inibição da ovulação é de 2 mg/dia. A transformação completa de um endométrio estimulado por estrogênio ocorre após uma dose de 4 ou 6 mg/dia por 10 dias (= 40 a 60 mg por ciclo).

Angeliq<sup>®</sup> é uma terapia de reposição hormonal combinada contínua administrada com a intenção de evitar o sangramento regular por privação associado à TRH cíclica ou seqüencial. Durante os primeiros meses de tratamento, sangramento e gotejamento são bastante comuns, mas diminuem com a continuação da terapia. Com Angeliq<sup>®</sup> (2 mg de DRSP), a taxa de amenorréia aumenta rapidamente para 81%, 86% e 91% nos ciclos 6, 12 e 24, respectivamente.

A drospirenona contida em Angeliq<sup>®</sup> contrapõe-se efetivamente ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial induzida por estrogênio. Endométrio atrófico / inativo foi observado em 71 – 77% das mulheres após 12 meses de tratamento com Angeliq<sup>®</sup> (doses de 0,5, 1, 2 ou 3 mg de drospirenona).

*Atividade antimineralocorticoide:*

A drospirenona tem propriedades antagonistas à aldosterona. Efeitos de queda da pressão sanguínea são mais pronunciados com altas doses de drospirenona em mulheres hipertensas. Pacientes com pressão arterial elevada tratadas com Angeliq<sup>®</sup> por 8 semanas demonstraram uma redução significativa nos valores de pressão sistólica/diastólica (medição não-ambulatorial *versus* valor inicial -12/-9 mmHg, *versus* Placebo -3/-4 mmHg; 24h de medição ambulatorial da pressão arterial *versus* valor inicial -5/-3 mmHg, *versus* placebo -3/-2 mmHg). Os efeitos

são aparentes dentro de 2 semanas com efeitos máximos observados dentro de 6 semanas a partir do início da terapia.

Tabela: Alteração média ajustada da pressão arterial sistólica/diastólica com relação aos valores iniciais, em mmHg:

	Angeliq® - 2mg por 8 semanas		Angeliq® - 3mg por 8 semanas		Angeliq® - 3mg por 12 semanas	
	Medição não-ambulatorial	ABPM	Medição não-ambulatorial	ABPM	Medição não-ambulatorial	ABPM
Varição em relação ao valor inicial	-12 / -9	-5 / -3	-14 / -9	-6 / -4	-14 / -8	-8 / -4
Redução corrigida para o efeito placebo	-3 / -4	-3 / -2	-5 / -4	-5 / -3	-7 / -4	-7 / -3

ABPM = 24h de medição ambulatorial da pressão arterial

Mulheres normotensas não apresentaram alterações relevantes na pressão arterial.

Em estudos clínicos com Angeliq®, o peso corporal médio permaneceu inalterado (1 mg de DRSP) ou diminuiu durante o período de tratamento de 12 meses em 1,1 a 1,2 kg (3 ou 2 mg de DRSP diariamente). Comparativamente, um aumento de 0,5 kg foi observado em pacientes tratadas com estradiol isoladamente.

Mulheres que receberam drospirenona em associação com estradiol durante ensaio clínico relataram menos edema periférico do que as tratadas com estradiol isolado.

Em mulheres com angina pectoris, o tratamento de 6 semanas com Angeliq® (2mg de drospirenona), melhorou o fluxo coronário em adaptação ao stress (mudança relativa de + 14% vs. -15% no grupo que fez uso de placebo).

*Atividade anti-androgênica:*

Assim como a progesterona natural, a drospirenona apresenta propriedades anti-androgênicas.

*Efeitos sobre metabolismo de carboidratos:*

A drospirenona não apresenta atividade glicocorticóide ou antiglicocorticóide e nenhum efeito sobre a tolerância à glicose e resistência à insulina. A tolerância à glicose não é modificada pelo uso de Angeliq®.

*Outras propriedades:*

Angeliq® promove efeito positivo sobre o bem-estar e a qualidade de vida. Os efeitos benéficos avaliados pelo "Women's Health Questionnaire" foram significativamente superiores ao tratamento com estradiol isoladamente (contagem total). Este aumento foi devido, principalmente, à melhora em sintomas somáticos, ansiedade/medos e dificuldades cognitivas.

Estudos observacionais e o estudo do "Women's Health Initiative" (WHI) com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

➤ **Farmacocinética**

**- Drospirenona**

*Absorção:*

A drospirenona é rápida e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral. As concentrações séricas máximas da drospirenona, conforme indicadas na tabela abaixo, são alcançadas em cerca de 1 hora após a ingestão de dose única ou múltipla de Angeliq®. A farmacocinética da drospirenona é proporcional à dose dentro do intervalo de dose de 1 a 4 mg. A

biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85%. A ingestão de alimentos não exerce qualquer influência sobre a biodisponibilidade da drospirenona quando comparado à ingestão da drospirenona em jejum.

Parâmetro farmacocinético	Angeliq <sup>®*</sup>
C <sub>máx</sub> , dose única [ng/ml]	21,9
C <sub>máx</sub> , estado de equilíbrio [ng/ml]	35,9
AUC (0 – 24 h), dose única [ng/ml]	161
AUC (0 – 24 h), estado de equilíbrio [ng/ml]	408

\* dados para Angeliq<sup>®</sup> foram calculados por interpolação entre as doses investigadas de 1 mg de DRSP + 1 mg de E2 e 4 mg de DRSP + 1 mg de E2.

#### *Distribuição:*

Após administração oral, os níveis séricos da drospirenona diminuem em duas fases, com meia-vida terminal média de cerca de 35 a 39 horas. A drospirenona liga-se à albumina sérica, mas não à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina de ligação aos corticóides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteróides livres. A média do volume aparente de distribuição da drospirenona é de 3,7 a 4,2 l/kg.

#### *Metabolismo:*

A drospirenona é amplamente metabolizada após administração oral. Os principais metabólitos no plasma são: a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sem o envolvimento do sistema P450. Verifica-se, a partir de dados de estudo *in vitro*, que a drospirenona é metabolizada em pequena proporção pelo citocromo P450 3A4.

#### *Eliminação:*

A depuração total da drospirenona do soro é de 1,2 a 1,5 ml/min/kg. A

drospirenona é eliminada na forma inalterada apenas em quantidades mínimas. Seus metabólitos são eliminados com as fezes e urina com uma taxa de excreção de aproximadamente 1,2 a 1,4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos com a urina e as fezes é de cerca de 40 horas.

*Condições no estado de equilíbrio:*

Após administração repetida diária de Angeliq<sup>®</sup>, a concentração sérica máxima da drospirenona no estado de equilíbrio é alcançada conforme indicado na tabela acima. As condições no estado de equilíbrio são alcançadas após cerca de 10 dias de tratamento diário com Angeliq<sup>®</sup>. Os níveis séricos de drospirenona acumulam-se por um fator de cerca de 2 a 3 como consequência da proporção entre a meia-vida terminal e o intervalo de administração do medicamento.

**- Estradiol**

*Absorção:*

O estradiol é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o estradiol sofre extensa metabolização reduzindo, desta forma, a biodisponibilidade absoluta após administração oral a cerca de 5% da dose. Concentrações máximas de cerca de 22 pg/ml são obtidas em 6 a 8 horas após administração oral única de Angeliq<sup>®</sup>. A ingestão de alimentos não exerce qualquer influência sobre a biodisponibilidade do estradiol quando comparado à ingestão do fármaco em jejum.

*Distribuição:*

Após administração oral de Angeliq<sup>®</sup>, em intervalos de 24 horas, observou-se apenas alteração gradual dos níveis séricos de estradiol. Devido ao grande número de sulfatos e glicuronídeos conjugados com estrogênio em circulação e também à recirculação êntero-hepática, a meia-vida terminal do estradiol representa um parâmetro composto que é dependente de todos estes processos e encontra-se no intervalo de cerca de 13 a 20 horas, após administração oral.



O estradiol liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e de forma específica à SHBG. Apenas cerca de 1 a 2% do estradiol circulante está presente na forma de esteróide livre, 40 a 45% estão ligados à SHBG. O estradiol administrado por via oral induz a formação de SHBG que influencia a distribuição com referência às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada à SHBG e diminuição da fração ligada à albumina e da fração não-ligada, indicando não-linearidade da farmacocinética do estradiol após a ingestão de Angeliq®. O volume aparente de distribuição de estradiol após administração de dose única por via intravenosa é de cerca de 1 l/kg.

#### *Metabolismo:*

O estradiol é rapidamente metabolizado e além de estrona e sulfato de estrona, um grande número de outros metabólitos e conjugados são formados. Estrona e estriol são conhecidos como metabólitos farmacologicamente ativos do estradiol; apenas a estrona ocorre em concentrações relevantes no plasma. A estrona alcança níveis séricos aproximadamente 6 vezes mais elevados do que os do estradiol. Os níveis séricos dos conjugados de estrona são aproximadamente 26 vezes maiores do que as concentrações correspondentes de estrona livre.

#### *Eliminação:*

Observa-se que a depuração metabólica é de cerca de 30 ml/min/kg. Os metabólitos do estradiol são eliminados com a urina e as fezes, com meia-vida de aproximadamente 1 dia.

#### *Condições no estado de equilíbrio:*

Após administração oral diária de Angeliq®, as concentrações de estradiol atingem o estado de equilíbrio após cerca de 5 dias. Os níveis de estradiol sérico acumulam-se em aproximadamente 2 vezes. Com um intervalo de dose de 24 horas, os níveis séricos médios do estado de equilíbrio do estradiol variam dentro do intervalo de 20 a 43 pg/ml após administração de Angeliq®.

*Pacientes especiais:*

*Disfunção hepática:* a farmacocinética de uma dose oral única de 3 mg de DRSP associada a 1 mg de estradiol (E2) foi avaliada em 10 pacientes com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) e 10 voluntárias saudáveis comparáveis em termos de idade, peso e hábito de fumar. Os perfis tempo *versus* concentração de DRSP sérica média foram comparáveis em ambos os grupos de mulheres durante as fases de absorção/distribuição com valores de  $C_{máx}$  e  $t_{máx}$  similares, sugerindo que a taxa de absorção não foi afetada pela disfunção hepática. Constatou-se uma meia-vida terminal média aproximadamente 1,8 vezes maior e uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CL/f) em voluntárias com disfunção hepática moderada quando comparadas àquelas com função hepática normal.

*Disfunção renal:* o efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética da DRSP (3 mg diariamente por 14 dias) foi investigado em voluntárias com função renal normal e em pacientes com disfunção renal leve e moderada. No estado de equilíbrio, os níveis séricos de DRSP no grupo com disfunção renal leve (depuração de creatinina de 50 a 80 ml/min) foram comparáveis aos do grupo com função renal normal (depuração de creatinina maior do que 80 ml/min). Os níveis séricos de DRSP foram em média 37% mais elevados no grupo com disfunção renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 50 ml/min) quando comparado com o grupo que apresenta função renal normal. A análise de regressão linear da área sob a curva (AUC) dos valores de DRSP (0 a 24 h), em relação à depuração de creatinina, revelou aumento de 3,5% com a redução da depuração de creatinina de 10 ml/min. Não se espera que este leve aumento tenha relevância clínica.

*Grupos Étnicos:* o impacto de fatores étnicos sobre a farmacocinética da drospirenona (1 – 6 mg) e etinilestradiol (0,02mg) foi estudado após administração oral única e repetida diariamente em mulheres sadias jovens caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas

entre as mulheres caucasianas e japonesas não tiveram influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética da drospirenona e etinilestradiol.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução não indicaram riscos relevantes para seres humanos.

No entanto, deve-se considerar que esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônios.

**Resultados de eficácia:**

Os resultados de eficácia estão descritos no item “Características farmacológicas - Farmacodinâmica”.

**Indicações:**

Terapia de reposição hormonal (TRH) para sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres pós-menopausadas há mais de um ano; prevenção de osteoporose pós-menopausal em mulheres com risco de fraturas por osteoporose aumentada.

**Contra-indicações:**

**A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições abaixo:**

- sangramento vaginal anormal não-diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteróides sexuais;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;

- presença ou história de doença renal grave enquanto os valores da função renal não retornarem ao normal;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- hipertrigliceridemia grave;
- gravidez ou lactação (*vide* item “Gravidez e lactação”);
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

#### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:**

Ver item “Posologia” abaixo.

#### **Posologia:**

Angeliq<sup>®</sup> deve ser administrado por via oral.

##### **➤ Início do tratamento:**

No caso da paciente não ter utilizado estrogênio no mês anterior ou se estiver mudando de um medicamento contendo associação de uso contínuo, pode iniciar o tratamento com Angeliq<sup>®</sup> em qualquer dia.

Mulheres que estão mudando de uma TRH contínua seqüencial ou cíclica devem completar o ciclo atual de terapia antes de iniciar a terapia com Angeliq<sup>®</sup>.

##### **➤ Dose:**

A paciente deve ingerir um comprimido ao dia.

➤ **Administração:**

Cada cartela contém 28 dias de tratamento. O tratamento é contínuo, isto é, cada cartela é iniciada no dia seguinte à ingestão do último comprimido da cartela anterior, sem intervalo de pausa.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com pequena quantidade de líquido, independentemente da ingestão de alimentos.

Os comprimidos devem ser ingeridos de preferência mantendo-se aproximadamente o mesmo horário de cada dia.

➤ **Comprimidos esquecidos**

Se ocorrer esquecimento da ingestão de um comprimido, a paciente deve tomá-lo assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas, não se deve ingerir o comprimido esquecido. Se houver esquecimento de vários comprimidos, poderá ocorrer sangramento.

**Advertências:**

**Angeliq® não pode ser usado como contraceptivo.**

**Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de risco mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento para cada paciente.**

**Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item contra-indicações, assim como nas seguintes situações:**

- enxaqueca ou cefaléias freqüentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

➤ **Tromboembolismo venoso**

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos incluem história pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV. O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, grande cirurgia eletiva ou pós-traumática ou traumatismo extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

➤ **Tromboembolismo arterial**

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrados isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre

50 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

➤ **Doença da vesícula biliar**

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

➤ **Demência**

Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios eqüinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado no princípio da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

➤ **Tumores**

- **Câncer de mama**

Estudos clínicos e estudos de observação relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.

A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecida em mais de 50 estudos epidemiológicos variou entre 1 e 2, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

Dois grandes estudos clínicos randomizados, realizados com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (IC 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 – 1,54) após aproximadamente 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares em diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcóolica ou adiposidade.

O aumento no risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A maioria dos estudos tem relatado que tumores diagnosticados em usuárias de TRH atuais ou recentes tendem a ser melhor diferenciados do que os verificados em não-usuárias. Dados referentes a localização fora da área da mama não são conclusivos.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

#### - Câncer endometrial

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco. A adição de drospirenona opõe-se ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial promovida por estrogênios.



- **Tumor hepático**

Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH, foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Se ocorrer dor no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

➤ **Outras condições**

Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Angeliq<sup>®</sup> apresenta potencial para diminuir a pressão arterial em mulheres com pressão arterial elevada. Não são esperadas alterações relevantes na pressão arterial em mulheres normotensas.

A capacidade de excreção de potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drospirenona (DRSP) não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes cujo nível de potássio sérico, antes do início do uso de TRH, encontra-se no limite superior da normalidade e que adicionalmente estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada

periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional no nível de triglicérides levando ao risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência insulínica periférica e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se durante a terapia ocorrer sangramento uterino anormal de forma freqüente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial.

Miomas uterinos podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.

Havendo suspeita de prolactinoma, deve-se excluir esta possibilidade antes de iniciar o tratamento.

Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento com TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

➤ **Gravidez e lactação**

*“O medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação. Informe ao médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.”*

Angeliq<sup>®</sup> não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação (*vide* item “Contra-indicações”). Caso a paciente engravide durante o uso de Angeliq<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Não existem dados clínicos sobre exposição ao Angeliq<sup>®</sup> durante a gestação. Estudos com animais demonstraram reações adversas durante a gestação e a lactação (*vide* item “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Os resultados de estudos epidemiológicos não indicaram efeito teratogênico decorrente da ingestão inadvertida de associações estrogênio/progestógeno durante a gestação. Pequenas quantidades de drospirenona são excretadas com o leite materno.

➤ **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contra-indicações” e “Advertências”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

Ver item “Advertências – Demência”.

**Interações medicamentosas:**

➤ **Efeitos de outros medicamentos sobre Angeliq<sup>®</sup>**

Um aumento da depuração de hormônios sexuais devido à indução de enzimas hepáticas pode reduzir a eficácia clínica do fármaco e eventualmente promover sangramento irregular. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como, suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. O mecanismo desta interação parece estar baseado nas propriedades de indução de enzimas hepáticas destes fármacos. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos. Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

Os principais metabólitos da drospirenona são gerados sem a participação do sistema citocromo P450. Portanto, é pouco provável que os inibidores do sistema enzimático influenciem o metabolismo da drospirenona. No entanto, inibidores do CYP3A4, tais como cimetidina, cetoconazol e outros, podem inibir o metabolismo do estradiol.

➤ **Interação com bebidas alcoólicas**

A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante.

➤ **Interação de Angeliq® com outros medicamentos**

Observou-se em estudos de inibição *in vitro* e em estudos de interação *in vivo*, em voluntárias que receberam doses no estado de equilíbrio de 3 mg de drospirenona por dia e omeprazol, sinvastatina, ou midazolam como substratos marcadores, que é improvável a interação clinicamente relevante da drospirenona com o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450.

➤ **Interação farmacodinâmica com medicação anti-hipertensiva e com antiinflamatórios não-esteroidais (NSAID)**

Mulheres hipertensas que fazem uso de Angeliq® e medicação anti-hipertensiva, como por exemplo, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e hidroclorotiazida, podem apresentar diminuição adicional na pressão arterial.

É improvável o aumento no potássio sérico com o uso conjunto de Angeliq® e antiinflamatórios não-esteróides ou medicamentos anti-hipertensivos. O uso concomitante desses três tipos de medicação pode causar um pequeno aumento no potássio sérico, mais pronunciado em mulheres diabéticas.

➤ **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação aos hormônios sexuais, frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal. A tolerância à glicose não é comprometida pelo uso de Angeliq<sup>®</sup>.

**Reações adversas:**

Para informações adicionais sobre reações adversas graves associadas ao uso de TRH, deve-se também consultar o item “Advertências”.

A tabela a seguir relaciona as reações adversas por classificação de sistema corpóreo (MedDRA).

As frequências são baseadas nos dados de experimentação clínica. As reações adversas foram registradas em 7 estudos clínicos de fase III (n = 2.424 mulheres) e consideradas como, pelo menos, possivelmente relacionadas ao tratamento com Angeliq<sup>®</sup> (E2 1mg / DRSP doses 0,5, 1, 2 ou 3 mg).

As reações adversas relatadas mais frequentemente foram dor nas mamas (>10%) e, durante os primeiros meses de tratamento, sangramento e gotejamento (>10%). Sangramentos irregulares geralmente diminuem com a continuação do tratamento (*vide* item “Farmacodinâmica - Efeitos da drospirinona”). A frequência de sangramentos diminui com a continuação do tratamento.

<b>Classificação por sistema corpóreo*</b>	<b>Freqüente (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Pouco Freqüente (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (&lt;1/1.000)</b>
<b>Distúrbios no sistema sangüíneo e linfático</b>			<b>anemia</b>
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>		<b>aumento ou diminuição de peso corporal, anorexia, diminuição do apetite, hiperlipidemia</b>	
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	<b>depressão, estabilidade emocional, irritabilidade</b>	<b>distúrbios do sono, ansiedade, diminuição da libido</b>	
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	<b>cefaléia</b>	<b>parestesia, diminuição da capacidade de concentração, tontura</b>	<b>vertigem</b>
<b>Distúrbios nos olhos</b>		<b>distúrbios visuais, distúrbio nos olhos</b>	
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>			<b>zumbido</b>
<b>Distúrbios cardíacos</b>		<b>palpitação</b>	
<b>Distúrbios vasculares</b>		<b>embolia, trombose venosa,</b>	

		<b>hipertensão, enxaqueca, tromboflebite, veias varicosas</b>	
<b>Distúrbio respiratório, torácico e mediastínico</b>		<b>dispnéia</b>	
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>dor abdominal, náuseas, abdomen aumentado</b>	<b>distúrbio gastrintestinal, diarréia, constipação, vômito, boca seca, flatulência, alteração no paladar</b>	
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		<b>teste de função hepática alterado</b>	<b>colelitíase</b>
<b>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</b>		<b>distúrbio cutâneo, acne, alopécia, prurido, erupção cutânea, hirsutismo, alterações no cabelo</b>	
<b>Distúrbios no sistema musculo- esquelético e nos tecidos</b>		<b>dor nas extremidades, dor nas costas, artralgia,</b>	<b>mialgia</b>



<b>conectivos</b>		<b>cãibras musculares</b>	
<b>Distúrbios renal e urinário</b>		<b>distúrbio no trato urinário, infecção no trato urinário</b>	
<b>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</b>	<b>neoplasma benigno das mamas, aumento das mamas, aumento de leiomiomas uterinos, neoplasma benigno do colo do útero, distúrbio menstrual, secreção genital</b>	<b>carcinoma mamário, hiperplasia endometrial, neoplasma uterino benigno, mamas fibrocísticas, distúrbio uterino, distúrbio ovariano, distúrbio da cérvix, dor pélvica, distúrbio vulvovaginal, candidíase vaginal, vaginite, ressecamento vaginal</b>	<b>salpingite</b>
<b>Distúrbios e condições gerais do local da administração</b>	<b>astenia, edema localizado</b>	<b>edema generalizado, dor no tórax, mal-estar, aumento da sudorese</b>	<b>calafrios</b>

**\*Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação, sintomas e condições relatadas.**

**➤ Informações adicionais em populações especiais:**

**A seguir estão descritas as reações adversas classificadas como, pelo menos, possíveis com o tratamento de Angeliq<sup>®</sup>, que foram observadas em dois estudos clínicos em mulheres hipertensas.**

- distúrbios nutricionais e do metabolismo;**
- hiperpotassemia;**
- distúrbios cardíacos;**
- insuficiência cardíaca, flutter atrial, intervalo QT prolongado, cardiomegalia;**
- investigações;**
- aumento da aldosterona no sangue.**

**As seguintes reações adversas foram associadas com medicamentos para TRH: eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma e dermatite hemorrágica.**

**Em mulheres com angioedema hereditário o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (*vide* item “Precauções e advertências”)**

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

**Superdose:**

**Estudos de toxicidade aguda indicam que, mesmo no caso de ingestão acidental**

de um múltiplo da dose terapêutica, não se espera qualquer risco de toxicidade aguda. Em estudos clínicos, até 100 mg de drospirenona e preparações contendo estrogênio/progestógeno com 4 mg de estradiol foram bem tolerados. A superdose pode causar náusea e vômito. Sangramento por privação pode ocorrer em algumas mulheres. Não existe qualquer antídoto específico e, portanto, o tratamento deve ser sintomático.

**Armazenagem:**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

**Venda sob prescrição médica**

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

VE0108-0306