

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Angemin 1 mg/2 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller: 1,0 mg estradiol (som estradiolhemihydrat) och 2,0 mg drospirenon.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Röd, rund tablett med konvexa sidor; präglad med bokstäverna DL inne i en regelbunden sexhörning på den ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor mer än 1 år efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål, eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kvinnor som ej står på hormonell substitutionsbehandling (HRT) eller kvinnor som byter från en annan kombinerad produkt för kontinuerlig behandling kan påbörja behandlingen vilken dag som helst. Kvinnor som byter från en cyklisk eller kontinuerlig sekventiell hormonell substitutionsbehandling ska börja dagen efter det att föregående cykel avslutats.

Dosering

En tablett dagligen. Varje blisterkarta avser 28 dagars behandling.

Administrering

Tabletterna sväljs hela med lite vätska, oberoende av födointag. Behandlingen är kontinuerlig, vilket innebär att påföljande förpackning ska påbörjas direkt utan uppehåll. Tablettintaget bör ske vid samma tidpunkt varje dag. Om patienten glömmer att ta en tablett ska den tas så snart som möjligt. Om det har gått mer än 24 timmar behöver ingen extra tablett tas. Om patienten glömmer flera tabletter kan vaginal blödning inträffa.

För behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas.

HRT-behandling ska bara pågå så länge fördelen av symtomlindring överväger riskerna.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Odiagnostiserad genital blödning
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare idiopatisk eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut leversjukdom, eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri
- Svår njurinsufficiens eller akut njursvikt
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne

4.4 Varningar och försiktighetsmått

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge som nyttan överväger riskerna.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen.

Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller, vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska (se nedan avsnittet ”Bröstcancer”).

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Angemin:

- Uterusmyom eller endometriosis
- Tidigare egen tromboembolisk sjukdom, eller riskfaktorer för sådan (se nedan avsnittet ”Venös tromboembolisk sjukdom”)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer

- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan avsnittet ”Endometriehyperplasi”)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi

Risken för endometriehyperplasi och endometriecancer är ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Tillägg av ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar påtagligt denna risk.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, för att utesluta malignitet i endometriet, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women’s Health Initiative study (WHI), och epidemiologiska studier, inklusive the Million Women Study (MWS), har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen, östrogen-gestagen i kombination eller tibolon som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). För samtliga HRT-preparat blir överrisken påtaglig inom några få års användning och ökar med behandlingstidens längd men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst fem) år efter avslutad behandling.

I MWS var den relativa risken för bröstcancer vid behandling med konjugerade ekvina östrogen (conjugated equine oestrogens, CEE) eller estradiol (E2) högre i kombination med gestagen, oavsett om gestagenet gavs sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen. Det fanns inget som tydde på att olika administreringsvägar gav olika risk.

I WHI-studien kunde behandling med kontinuerliga konjugerade ekvina östrogen och medroxiprogesteronacetat (CEE + MPA) sammankopplas med bröstcancer, som var något större och oftare hade lokala lymfkörtelmetastaser jämfört med placebo.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djupventrombos eller lungemboli. En randomiserad kontrollerad studie och epidemiologiska studier fann en två- till trefaldigt högre risk hos behandlade kvinnor jämfört med icke behandlade. För kvinnor som inte använder HRT beräknas att det under en 5-årsperiod inträffar ungefär 3 fall av VTE per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 8 fall per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av VTE under en 5-års period hos friska kvinnor som använder HRT beräknas till mellan 2 och 6 (bästa estimat = 4) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 5 och 15 (bästa estimat = 9) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare.

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar egen eller familjär förekomst av VTE, uttalad fetma (BMI > 30 kg/m²) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Kvinnor med egen anamnes på VTE eller känd trombofili har en ökad risk för VTE. HRT kan öka denna risk. Vid egen eller stark familjär anamnes på VTE eller anamnes på återkommande spontanabort ska utredning göras för att utesluta anlag för trombofili. Tills dess att bedömning av trombofili faktorer har gjorts eller antikoagulantibehandling inletts är HRT kontraindicerad. Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid långvarig immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, speciellt efter ingrepp i bukhålan eller efter ortopediska ingrepp i nedre extremiteterna, bör uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet övervägas. Behandlingen ska sedan inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärllssjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE och MPA. Två stora kliniska studier (WHI och HERS d.v.s. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på positiv effekt. Det finns endast begränsade data från randomiserade kontrollerade studier avseende kardiovaskulär sjuklighet eller dödlighet med andra HRT-produkter. Därför är det oklart om fynden avseende de konjugerade preparaten också gäller för andra HRT-produkter.

Stroke

En stor randomiserad klinisk studie (WHI-studien) fann, såsom ett sekundärt resultatutfall, en ökad risk för ischemisk stroke hos friska kvinnor, som behandlades med CEE och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT uppskattades antalet fall av stroke under en period på 5 år vara 3 per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och 11 per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Antalet extra fall av stroke hos kvinnor som tar konjugerade östrogener och

MPA under 5 år uppskattades vara mellan 0 och 3 (bästa estimat=1) per 1000 kvinnor i åldrarna 50-59 år och mellan 1 och 9 (bästa estimat=4) per 1000 kvinnor i åldrarna 60-69 år. Det är inte känt om den ökade risken även gäller för andra HRT produkter.

Ovarialcancer

Långtidsbehandling (minst 5 till 10 år) med enbart östrogen hos kvinnor, som genomgått hysterektomi, har associerats med en ökad risk för ovarialcancer i några epidemiologiska studier. Det är oklart om långtidsbehandling med HRT-kombinationspreparat innebär en annorlunda risk än behandling med enbart östrogen.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras, då det kan förväntas att nivån av cirkulerande aktiva innehållsämnen i Angemin är förhöjd.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer med pankreatit har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4 nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3 nivåer (mätt med RIA). T3 resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sex hormone binding globulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Det finns inga säkra bevis för förbättrad kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI-studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinationen CEE och MPA kontinuerligt efter 65 års ålder. Det är inte känt om dessa resultat gäller för yngre postmenopausala kvinnor eller för andra HRT-produkter.

Gestagenkomponenten i Angemin är en aldosteronantagonist som har svaga kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie sågs dock en liten men inte signifikant ökning av serumkaliumnivåerna under behandling med drospirenon, hos patienter med lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kaliumutsöndringen vara minskad och serumkalium före behandling ligga i övre delen av referensområdet, särskilt vid användning av kaliumsparande läkemedel. Ytterligare kontroller av serumkalium rekommenderas hos dessa patienter under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.5.

Kloasma kan tillfälligt uppträda, speciellt hos kvinnor som tidigare fått kloasma i samband med graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika att exponera sig för sol eller ultraviolett strålning under tiden de står på HRT.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på Angemin

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450-enzymerna. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t ex fenobarbital, fenytoin, karbamezapin) och vissa medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener är minskad effekt och ändrad blödningsprofil.

Drospirenons huvudmetaboliter bildas utan inblandning av cytokrom P450-systemet. Det är därför osannolikt att inhibitorer av detta enzystem skulle påverka drospirenon-metabolismen.

Effekter av Angemin på andra läkemedel

Baserat på enzyminhibitionsstudier *in vitro* och på en interaktionsstudie *in vivo* på friska frivilliga kvinnor, med omeprazol som markörssubstans, tycks inte drospirenon öka plasmanivåerna av andra läkemedel som ges samtidigt.

Serumkalium påverkas inte signifikant vid samtidig behandling med drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID hos patienter utan njurinsufficiens. Samtidig behandling med Angemin och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I dessa fall bör serumkalium kontrolleras under den första behandlingssyckeln. Se även avsnitt 4.4.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Angemin är ej indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Angemin ska behandlingen snarast avbrytas. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med drospirenon. Djurstudier tyder på att toxiska effekter på reproduktionen kan förekomma (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och gestagen.

Amning

Angemin är ej indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Nedanstående tabell (HARTS Body System and Dictionary Term) anger frekvenserna för olika biverkningar av Angemin. Dessa frekvenser är baserade på de biverkningsfrekvenser som registrerades i fyra kliniska fas III-studier (n = 1532 kvinnor) och som betraktades som åtminstone möjligt relaterade till behandlingen med 1 mg estradiol i kombination med 1, 2 eller 3 mg drospirenon.

Under behandlingen är genombrottsblödning och stänklödning mycket vanligt förekommande. Blödningsfrekvensen sjunker under de första månaderna med behandling. För ytterligare information om blödningsmönster, se avsnitt 5.1. Smärtor i bröstet var ett mycket vanligt symptom, som rapporterades av ungefär var femte kvinna.

<i>Organsystem</i>	<i>Vanliga</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Mindre vanliga</i> ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Allmänna symtom	Buksmärter eller väderspänningar, asteni, smärtor i extremiteter.	Smärtor i rygg eller bäcken, frossbrytningar, sjukdomskänsla
Hjärtat och blodkärl	-	Migrän, hypertoni, bröstsmärtor, hjärklappning, åderbräck, venös trombos, ytlig tromboflebit, vasodilatation.
Magtarmkanalen	Illamående	Gastrointestinal rubbning, ökad aptit, onormala leverfunktionsvärden.
Metabolism och nutrition	-	Generaliserat eller lokalt ödem, viktuppgång, hyperlipemi.
Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad	-	Muskelkramper, ledvärk.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, humörsvängningar, blodvallningar, nervositet.	Sömnlöshet, yrsel, minskat libido, försämrad koncentrations-förmåga, parestesier, ökad svettning, ångest, muntorrhet, vertigo.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-	Dyspné
Huden och subkutan vävnad	-	Håravfall, hud- eller hårpåverkan, hirsutism,
Sinnesorgan	-	Smakrubbning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Tillväxt av uterusmyomer, cervixneoplasm, leukorré, genombrottsblödning, benign bröstneoplasm, bröstförstoring.	Vulvovaginit, rubbning i endometrium eller cervix, dysmenorré, ovariecysta, urinvägsinfektioner eller inkontinens, spända bröst.

Bröstcancer

Den totala risken för bröstcancer ökar med ökad duration av HRT hos kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT, enligt resultat från ett stort antal epidemiologiska studier och en randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI).

För HRT med enbart östrogen, visar en reanalys av originaldata från 51 epidemiologiska studier (i vilka >80% av HRT användningen bestod av preparat enbart innehållande östrogen) och från den epidemiologiska MWS-studien att den relativa risken (RR) är ungefär lika stor, d.v.s. 1,35 (95% CI 1,21-1,49) respektive 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

För HRT med östrogen och gestagen i kombination har flera epidemiologiska studier rapporterat en ökad totalrisk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.

MWS rapporterade att olika typer av HRT med östrogen-gestagen i kombination kunde förknippas med en högre risk för bröstcancer (RR=2,00; 95% CI: 1,88-2,12) än HRT med enbart östrogen (RR=1,30; 95% CI: 1,21-1,40) eller användning av tibolon (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68) i jämförelse med personer som aldrig använt HRT.

WHI rapporterade en skattad relativ risk på 1,24 (95% CI 1,01-1,54) hos alla användare efter 5,6 års användning av kombinationen CEE + MPA jämfört med placebo.

De absoluta riskerna beräknade från MWS och WHI studierna presenteras nedan:

Från den kända genomsnittliga incidensen av bröstcancer i västvärlden, uppskattade MWS att:

- Bland kvinnor som inte använder HRT förväntas cirka 32 av 1000 få en bröstcancerdiagnos mellan åldrarna 50 och 64 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder eller nyligen har använt HRT kommer antalet extra fall under motsvarande period att vara:
 - Bland användare av enbart östrogen
 - mellan 0 och 3 (bästa estimat = 1,5) under 5 års användning
 - mellan 3 och 7 (bästa estimat = 5) under 10 års användning.
 - Bland användare av östrogen-gestagen i kombination
 - mellan 5 och 7 (bästa estimat = 6) under 5 års användning
 - mellan 18 och 20 (bästa estimat = 19) under 10 års användning.

WHI-studien uppskattade efter 5,6 års uppföljning av kvinnor mellan 50 och 79 år att kombinationen CEE + MPA skulle orsaka 8 extra fall av invasiv bröstcancer per 10 000 kvinnoår.

Enligt beräkningar från data i WHI-studien har följande skattning gjorts:

- Bland 1000 kvinnor i placebogrupperna skulle
 - Ca 16 fall av invasiv bröstcancer diagnostiseras på 5 år.
- Bland 1000 kvinnor som använder kombinationen CEE + MPA, skulle antalet extra fall av bröstcancer bli
 - Mellan 0 och 9 (bästa estimat = 4) under 5 års användning.

Antalet extra fall av bröstcancer hos kvinnor som använder HRT är ungefär detsamma oberoende av ålder vid start av användning av HRT (mellan åldrarna 45-65) (se avsnitt 4.4).

Endometrie cancer

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ökar risken för endometrie hyperplasi och endometrie cancer med ökad behandlingstid med östrogen utan gestagentillägg. Enligt resultat från epidemiologiska studier är den uppskattade risken för kvinnor i åldrarna 50 till 65 år, som inte använder HRT, cirka 5 diagnostiserade fall av endometrie cancer per 1000. Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den rapporterade riskökningen för endometrie cancer mellan 2 och 12 gånger, jämfört med icke behandlade kvinnor. Tillägg av gestagen till en behandling med enbart östrogen reducerar kraftigt denna ökade risk.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t.ex. endometrie cancer
- Venös tromboembolism, d.v.s. djup ventrombos lokaliserad till ben- eller bäcken och lungemboli, är vanligare bland kvinnor, som använder hormonell substitutionsbehandling än hos obehandlade. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.
- Hjärtinfarkt och stroke
- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens (se avsnitt 4.4)

4.9 Överdoser ing

I kliniska studier på manliga frivilliga tolererades doser på upp till 100 mg drospirenon väl. Baserat på den allmänna erfarenheten av kombinerade orala antikonceptionsmedel är möjliga symtom på överdosering illamående och kräkning och – hos unga flickor och vissa kvinnor – vaginal blödning. Det finns inga specifika antidoter och behandlingen bör därför vara symptomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener
ATC-kod: G03F A

Estradiol

Angemin innehåller syntetiskt 17 β -estradiol, som är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent, humant estradiol. Det ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Drospirenon

Drospirenon är ett syntetiskt gestagen.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometrie hyperplasi och cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometrie hyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Drospirenon uppvisar en aldosteronantagonistisk effekt. Man kan därför se ökad utsöndring av natrium och vatten och minskad utsöndring av kalium.

I djurstudier har drospirenon inga östrogena, glukokortikoida eller antiglukokortikoida effekter.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster.
Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor. Amenorré sågs hos 73 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Genombrottsblödning och /eller stänkbildning förekom hos 59 % av kvinnorna under de första tre månaderna och av 27 % under behandlingsmånaderna 10-12.
- Osteoporosprofylax
 - Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - Resultat från WHI studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
 - Efter 2 års behandling med Angemin hade benmineralinnehållet (BMD) i ländryggen ökat med $5,61\% \pm 3,34\%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor med osteopeni och $4,92 \pm 3,02\%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor utan osteopeni. 100 % av kvinnorna med osteopeni behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen och motsvarande siffra för kvinnor utan osteopeni var 96,4%.
 - Angemin hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter 2 år var $3,96\% \pm 3,15\%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor med osteopeni och $2,78 \pm 1,89\%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor utan osteopeni. 94,4% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen, medan andelen var 96,4 % för kvinnor utan osteopeni.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Drospirenon

Absorption

Efter oral administrering absorberas drospirenon snabbt och fullständigt. Maximal serumkoncentration på cirka 21,9 ng/ml uppnås ungefär 1 timme efter intag av en enkeldos. Efter upprepad dosering nås en maximal steady-statekoncentration på 35,9 ng/ml efter cirka 10 dagar. Den absoluta biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Samtidigt intag av föda hade ingen effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Efter oral tillförsel minskar drospirenonnivåerna i serum i två faser med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 35 – 39 timmar. Drospirenon binds till serumalbumin och binder varken till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Endast 3 – 5 % av de totala koncentrationerna i serum utgörs av fritt drospirenon. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är 3,7 – 4,2 l/kg.

Metabolism

Efter oral tillförsel genomgår drospirenon en betydande metabolism. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon (bildad genom öppning av laktoringen) och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat. Båda metaboliterna bildas utan inblandning av P450-systemet. Båda de huvudsakliga metaboliterna är farmakologiskt inaktiva. Baserat på *in vitro*-resultat metaboliseras drospirenon i mindre omfattning via cytokrom P450 3A4. Varken *in vitro*-studier eller kliniska studier visar någon hämmande effekt av drospirenon på CYP-enzymerna efter administrering av Angemin.

Eliminering

Clearance för drospirenon i serum är 1,2 – 1,5 ml/min/kg med en interindividuell variabilitet på cirka 25 %. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urinen i förhållandet ca 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är ca 40 timmar.

Steady-state och linearitet

Efter daglig, peroral administrering av Angemin uppnåddes jämviktskoncentration för drospirenon i serum efter cirka 10 dagar. Serumnivåerna av drospirenon ackumulerade med en faktor på cirka 2–3 som en följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall. Vid steady-state varierar de genomsnittliga serumnivåerna av drospirenon inom området 14–36 ng/ml efter administrering av Angemin. Farmakokinetiken för drospirenon är proportionell mot dosen inom dosområdet 1–4 mg.

Estradiol

Absorption

Estradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Under absorptionen och första passage effekten genom levern genomgår estradiol en betydande metabolism, så att den absoluta biotillgängligheten för östrogen sjunker till cirka 5 % av dosen. Maximal serumkoncentrationerna på cirka 22 pg/ml uppnåddes 6–8 timmar efter administrering av en enkeldos av Angemin. Födointag hade ingen effekt på biotillgängligheten av estradiol jämfört med om medlet togs på fastande mage.

Distribution

Efter oral tillförsel av Angemin ses endast gradvisa förändringar av serumhalterna av estradiol inom ett administrationsintervall på 24 timmar. Till följd av å ena sidan den stora cirkulerande mängden av östrogen-sulfater och -glukuronider och å andra sidan det enterohepatiska kretsloppet utgör den terminala halveringstiden för estradiol en sammansatt parameter, som är beroende av alla dessa processer och ligger i området 13–20 timmar efter oral administrering.

Estradiol binds ospecifikt till serumalbumin och specifikt till SHBG. Endast cirka 1–2 % av det cirkulerande estradiolet föreligger i fri form; 40–45 % är bundet till SHBG. Den skenbara distributionsvolymen för estradiol efter en intravenös enkeldos är cirka 1 l/kg.

Metabolism

Estradiol metaboliseras snabbt, och utöver östron och östronsulfat bildas ett stort antal andra metaboliter och konjugat. Östron och östriol är kända farmakologiskt aktiva metaboliter av estradiol. Endast östron förekommer i halter av betydelse i plasma. Östron når ungefär 6 gånger högre serumhalter än estradiol. Serumhalterna av östronkonjugat är ungefär 26 gånger högre än motsvarande halter av fritt östron.

Eliminering

Metabolisk clearance har visat sig vara cirka 30 ml/min/kg. Estradiolmetaboliterna utsöndras via urin och galla med en halveringstid på cirka 1 dygn.

Steady-state

Efter daglig oral tillförsel av Angemin uppnåddes jämviktskoncentration av estradiol efter cirka fem dagar. Serumhalterna av estradiol ackumuleras ungefär tvåfaldigt. Oralt administrerat estradiol inducerar bildning av SHBG, vilket påverkar distributionen med avseende på serumproteiner och ger en ökning av den SHBG-bundna fraktionen och en minskning av de albuminbundna och obundna fraktionerna. Detta indikerar en icke-linjär farmakokinetik för estradiol efter intag av Angemin. Med ett doseringsintervall på 24 timmar varierar de genomsnittliga steady-state-serumhalterna inom området 20-43 pg/ml efter administrering av Angemin. Farmakokinetiken för estradiol är proportionell mot dosen vid doser på 1 och 2 mg.

Särskilda patientgrupper

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken efter en oral enkeldos på 3 mg drospirenon i kombination med 1 mg estradiol (E2), utvärderades på 10 kvinnor med måttlig leverinsufficiens (Child Pugh B). Dessa matchades mot 10 friska kvinnor med avseende på ålder, vikt och rökvanor. Medelkoncentration-tids-profilerna av drospirenon i serum var jämförbara i båda grupperna under absorptions/distributions-faserna med jämförbara C_{max} och t_{max} , vilket tyder på att absorptionshastigheten inte påverkas av nedsatt leverfunktion. En minskning av mätbart oralt clearance (CL/f) på ca 50% och en ca 1,8 gånger längre genomsnittlig terminal halveringstid sågs hos frivilliga med måttlig leverinsufficiens jämfört med de med normal leverfunktion.

Njurinsufficiens

Effekten av njurinsufficiens på farmakokinetiken av drospirenon (3 mg dagligen i 14 dagar) undersöktes hos kvinnliga försökspersoner med normal njurfunktion och kvinnor med lätt till måttlig njurinsufficiens. Vid steady-state av drospirenonbehandlingen var serumdrospirenon-nivåerna hos gruppen med lätt njursvikt (creatininclearance CL_{Cr}, 50-80 ml/min) jämförbara med nivåerna hos gruppen med normal njurfunktion (CL_{Cr}, >80 ml/min). Drospirenonnivåerna i serum var i medeltal 37% högre i gruppen med måttlig njursvikt (CL_{Cr}, 30-50 ml/min) jämfört med de i gruppen med normal njurfunktion. Linjär regressionsanalys av AUC (0-24 timmar) för drospirenon i förhållande till creatininclearance uppvisade en 3,5 %-ig ökning av AUC vid en reduktion av creatininclearance på 10 ml/min. Denna lilla ökning förväntas inte vara kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med estradiol och drospirenon har visat förväntade östrogena och gestagena effekter. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol 6000
Talk
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av transparent polyvinylfilm (250 µm) / aluminiumfolie (20 µm) med förtyckta veckodagar innehållande 28 tabletter.

Förpackningsstorlekarna är 1x28 tabletter och 3x28 tabletter.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Schering AG
D-13342 Berlin
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19441

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-11-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2004-06-11