

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angeliq 1 mg/2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg estradiolia (valmisteessa estradiolihemihydraattina) ja 2 mg drospirenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 46 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valmisteen kuvaus: Punainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kirjaimet DL säännöllisessä kuusikulmiossa

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito estrogeenin puutteen aiheuttamiin oireisiin postmenopausaalisille naisille yli vuoden kuluttua menopausista.

Osteoporoosin esto postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon tarkoitetut lääkkeet eivät sovi tai ne ovat vasta-aiheisia.

(Ks. myös kohta 4.4.)

Valmisteen käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoitoon on vähän kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Naiset, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, tai naiset, jotka käyttävät jotain muuta jatkuvaa yhdistelmähoitoa, voivat aloittaa hoidon koska tahansa. Syklisestä, sekventiaalisesta yhdistelmähoidosta vaihtavat aloittavat Angeliq-hoidon edellisen hoidon lopettamista seuraavana päivänä.

Annostus

Yksi tabletti vuorokaudessa. Jokaisessa läpipainopakkauksessa on tabletit 28 vuorokauden hoitoa varten.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera. Ajoituksella ruokailuun nähden ei ole merkitystä. Hoito on jatkuvaa, eli kun yksi pakkaus tyhjenee, seuraava aloitetaan heti ilman taukoa. Tabletit tulisi ottaa samaan aikaan joka päivä. Jos tabletti unohtuu, se pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos tablettien ottamisen väliin jäävä aika on yli 24 tuntia, ylimääräisiä tabletteja ei tarvitse ottaa. Jos useita tabletteja unohtuu, voi esiintyä välivuotoa.

Postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä tehokkainta annosta.

Niin hoidon aloituksessa kuin jatkohoidossa postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä teholtaan riittävää annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Lisätieto erityisryhmille

Pediatriset potilaat

Angeliq-valmistetta ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen saatavilla olevan tiedon perusteella.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat naiset sietävät hyvin drospirenonia (ks. kohta 5.2.). Naiset, joilla on vakava maksasairaus, eivät saa käyttää Angeliq-valmistetta (ks. kohta 4.3). Tarkka seuranta on tarpeen naisilla, joilla on maksan vajaatoiminta. Hormonikorvaushoito tulee lopettaa, jos maksan toiminnan ilmaisevat merkkiaineet heikkenevät (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla naisilla havaittiin drospirenonialtistuksen suurenevan hiukan, mutta sillä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Naiset, joilla on vakava munuaissairaus, eivät saa käyttää Angeliq-valmistetta (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Selvittämättömästä syystä johtuva synnyttelinverenvuoto
- Todettu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Todettu estrogeenista riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (kuten kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiemmin sairastettu tai parhaillaan sairastettava laskimotukos (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai hiljattain ollut valtimotukossairaus (kuten angina pectoris tai sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Todetut trombofiliiset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4)
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulee aloittaa vain, jos oireet haittaavat elämän laatua. Hoidon riskit ja hyödyt tulisi arvioida tarkkaan vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa niin kauan, kun hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennen aikaisten vaihdevuosien hoidossa on vain vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on pieni nuoremmilla naisilla, heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa kuitenkin olla suotuisampi kuin vanhempien naisten hyöty-riskisuhde.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on selvitettävä sekä potilaan henkilökohtainen että sukuanamneesi. Anamneesiin perustuen toteutettavassa kliinisessä lääkärintutkimuksessa (johon kuuluu myös gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) on huomioitava valmisteen vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Suositellaan, että potilas käy hoidon aikana säännöllisesti lääkärintarkastuksissa, joiden tiheys ja sisältö harkitaan yksilöllisesti. Potilasta on neuvottava, millaiset muutokset rinnoissa on syytä mainita lääkärille tai sairaanhoitajalle. Rintojen tutkimukset, mukaan lukien sopivat kuvantamismenetelmät kuten mammografia, tulee tehdä voimassa olevien hyväksytyjen seulontasuositusten mukaisesti potilaan yksilöllisiä lääketieteellisiä tarpeita vastaten.

Tarkkailua vaativat tilat

Jos potilaalla on parhaillaan tai on ollut joku seuraavista sairauksista tai jos jokin niistä on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, tulisi potilaan tilaa seurata tarkasti, sillä ne voivat uusiutua tai pahentua Angeliq-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun fibroomat) tai endometriosisi
- tromboemolian riskitekijät (ks. myöh.)
- estrogeenista riippuvaisten kasvainten riskitekijät, kuten rintasyöpä 1. polven sukulaisella (vanhemmalla, sisaruksella, lapsella)
- verenpainetauti
- maksasairaudet (kuten maksan adenooma)
- diabetes mellitus, liittyy siihen verisuonimuutoksia tai ei
- sappikivitauti
- migreeni tai (kova) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- kohdun limakalvon hyperplasia anamneesissa (ks. myöh.)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheiden ilmaantuessa että seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan vajaatoiminta
- merkittävä verenpaineen nousu
- ensimmäistä kertaa migreenin tyyppistä päänsärkyä
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja syöpä

Jos naisella on kohtu tallella, pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Kohdun limakalvon syövän riskin on raportoitu suurentuneen pelkkää estrogeenia käyttävillä 2–12-kertaiseksi riippuen hoidonkestosta ja estrogeeniannoksesta verrattuna naisiin, jotka eivät käytä hormonihoitoa (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi olla suurentunut vähintään 10 vuoden ajan.

Kuukauden/28 päivän kiertoon liitetty vähintään 12 päivän kestoinen keltarauhashormonijakso tai jatkuva estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito ehkäisee pelkkää estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää ylimääräistä riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella.

Ensimmäisinä hoitokuukausina voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu alkaa hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuvat hoidon keskeyttämisestä huolimatta, vuodon syy täytyy selvittää, ja pahanlaatuisen sairauden poissulkeminen voi vaatia endometriumbiopsiaa.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen (1–4) vuoden käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävä yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvissa näkyvän rintarauhasen tiheyttä, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Laskimotukokset

Laskimotukosten (syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian) riski on hormonikorvaushoidon yhteydessä 1,3–3-kertainen. Laskimotukos on todennäköisempi ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotukosten yleisesti tunnistettavia riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, kohonnut ikä, suuri leikkaus, aiempi sairastettu laskimotukos tai suuhistoria, liikalihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Mahdollisessa suonikohjujen ja laskimotukosten välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilaalla, jolla on todettu trombofiilinen tila, on kohonnut laskimotukoksen riski, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoitoa ei sen vuoksi saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Kuten kaikille postoperatiivisille potilaille, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimotukoksen ehkäisemiseksi. Jos suuri elekttiivinen leikkaus johtaa pitkäaikaiseen liikkumattomuuteen, suositellaan hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hormonikorvaushoitoa ei tule aloittaa uudestaan ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei aiemmin ole ollut laskimotukosta mutta joiden 1. polven sukulaisella on ollut laskimotukos nuorella iällä, on tarjottava laskimotukoksen seulontaa. Seulonnan rajoituksista on kerrottava potilaalle (vain osa trombofiilistä tiloista voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos seulonnassa havaitaan trombofiilinen tila, joka tunnistetaan sukuanamneesissa olevaksi laskimotukokseksi tai tila on vakava (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoitoa ei saa käyttää.

Jos potilaalla on pitkäaikainen antikoagulanttihoito, hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyy hoidon alettua laskimotukos, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos tromboemboliaan viittaavia oireita ilmenee (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu tai hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähormonikorvaushoitoa tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa. Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin lähtötason absoluuttinen riski on vahvasti ikäsidonainen, estrogeenin ja keltarauhashormonin käytöstä johtuvia ylimääräisiä sepelvaltimotapauksia on hyvin vähän vaihdevuosi-ikää lähestyvillä terveillä naisilla, mutta niiden määrä on suurempi iäkkäämmillä naisilla.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski on jopa 1,5 kertaa suurempi naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenihoitoa. Suhteellinen riski ei muutu vaihdevuosien jälkeen iän myötä tai ajan kuluessa. Koska aivohalvausriski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Hepatiitti C

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviirin/pibrentasviirin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeeneja käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteenkertymistä elimistöön: Tämän vuoksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa, on seurattava huolellisesti.

Naisia, joiden triglyseridiarvot ovat kohonneet, on seurattava tarkasti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana. Estrogeenihoitoon yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu huomattavaa plasman triglyseridipitoisuuksien kohoamista joka johtaa haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.

Estrogeenit lisäävät tyreoglobuliinin (TBG) määrää, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on todettavissa proteiinia sitovan jodin (PBI), T₄-arvojen (määritys radioimmunologisesti tai muulla menetelmällä) tai T₃-arvojen (määritys radioimmunologisesti) avulla. T₃:n sitoutuminen resiiniin vähenee, mikä heijastaa tyreoglobuliinin kohonnutta määrää. Vapaan T₄:n ja vapaan

T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa kohota ja johtaa vastaavasti verenkierron kohonneisiin kortikosteroidi- ja sukupuolihormoniarvoihin. Vapaat tai biologisesti aktiiviset hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/resiini, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) määrä saattaa lisääntyä.

Hormonikorvaushoidon käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että todennäköisen dementian mahdollisuus lisääntyy yli 65-vuotiailla naisilla, jotka aloittavat estrogeenia ja keltarauhashormonia tai pelkkää estrogeenia sisältävän jatkuvasti käytettävän hormonikorvausvalmisteen käytön yli 65 vuoden ikäisenä.

Angeliq-valmisteen sisältämä keltarauhashormoni on aldosteroniantagonisti, jolla on heikko kaliumia säästävä vaikutus. Useimmilla potilailla ei ole odotettavissa seerumin kaliumtason kohoamista. Eräässä tutkimuksessa joidenkin lievää tai keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja kaliumia säästäviä lääkkeitä (kuten ACE:n estäjiä, angiotensiini II reseptorin antagonisteja tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä) käyttävien potilaiden seerumin kaliumtasot nousivat hieman, mutteivät merkittävästi drospirenonin käytön aikana. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitokuukauden aikana niillä potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa ja joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä. (ks. myös kohtaa 4.5).

Angeliq-valmiste saattaa aldosteroniantagonistina alentaa verenpainetta naisilla, joilla on kohonnut verenpaine (ks. kohtaa 5.1). Angeliq-valmistetta ei tule käyttää kohonneen verenpaineen hoitoon. Kohonnutta verenpainetta sairastavia tulee hoitaa verenpainetaudin hoito-ohjeiden mukaan.

Maksaläiskä saattaa joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on ollut aiemmin raskauden aikana. Hormonikorvaushoidon aikana on syytä välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyä, jos on taipumusta maksaläiskiin.

Tämän lääkevalmisteen jokainen tabletti sisältää 46 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavaa: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkkeiden vaikutus Angeliq-valmisteseen

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktio aiheuttama tehon heikkeneminen):

Estrogeenien (ja keltarauhashormonien) metabolia saattaa kiihtyä kun niitä käytetään yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Näitä ovat esimerkiksi kouristuksia ehkäisevät lääkkeet (kuten barbituraatit, fenytoiini, primodoni, karbamatsopiini) ja infektio lääkkeet (kuten rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi) ja mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Estrogeenien ja keltarauhashormonien nopeutunut metabolia saattaa heikentää niiden kliinistä vaikutusta ja vaikuttaa vuotoihin.

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progesteriinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta.

Aineet jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4-inhibiittorit kuten atsolisienilääkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat lisätä keltarauhashormonien tai/ ja estrogeenien plasmapitoisuuksia.

Moniannostutkimuksessa, jossa samanaikaisesti annettiin drospirenonia (3 mg/vrk) ja estradiolia (1,5 mg/vrk) yhdessä ketokonatsolin (voimakas CYP3A4-inhibiittori) kanssa 10 päivän ajan, lisäsivät drospirenonin vuorokausialtistusta [AUC(0-24h)] 2,30-kertaiseksi (90 % CI: 2,08, 2,54). Vaikutusta estradioliin ei havaittu vaikka sen heikomman metaboliitin estronin AUC(0-24h)-arvo kasvoi 1,39-kertaiseksi (90 % CI: 1,27, 1,52).

Angeliq-valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Drospirenoni pystyy *in vitro* estämään heikkoja tai kohtalaisia sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Perustuen *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksiin, joissa vapaaehtoiset naiset käyttivät omepratsolia, simvastatiinia tai midatsolamia, ei ole todennäköistä, että drospirenonin antoon annoksella 3 mg liittyisi kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien muiden lääkkeiden kanssa.

Angeliq-valmisteen yhteiskäyttö ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden tai ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin antagonistien kanssa ei todennäköisesti suureenna seerumin kaliumpitoisuuksia. Kaikkien näiden kolmen erityyppisen lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa hieman suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia, mikä selvimmin tulee esille diabetesta sairastavilla naisilla.

Naisilla, joiden verenpaine on kohonnut, verenpaine saattaa laskea tavallista enemmän käytettäessä sekä Angeliq-valmistetta että verenpainetta alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Estrogeeneja sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkkeisiin

Estrogeeneja sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden ja lamotrigiinin samanaikaisen käytön on osoitettu huomattavasti pienentävän lamotrigiinin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä voi heikentää kohtausten hallintaa. Hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin välistä mahdollista yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, mutta samankaltainen yhteisvaikutus on odotettavissa ja voi heikentää kohtausten hallintaa molempia lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävillä naisilla.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokokeet

Sukupuolihormonien käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen normaaliaalueella. Drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden ja plasman aldosteronin lisääntymistä lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa seurauksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angeliq-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Angeliq-hoidon aikana, valmisteiden käyttö on lopetettava heti. Drospirenonin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa sillä on todettu olevan toksisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohtaa 5.3). Ei tiedetä, onko valmisteiden käytöstä ihmisille vastaavaa vaaraa. Useimmat epidemiologiset tutkimukset, joista voi tehdä johtopäätöksiä sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeenin ja muiden keltarauhashormonien yhdistelmille, eivät ole viitanneet teratogeenisiin eivätkä sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Angeliq-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Angeliq-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Tiedot perustuvat kliinisiin tutkimustietoihin. Haittavaikutukset kirjattiin seitsemässä faasin III kliinisessä tutkimuksessa (n = 2424 naista) ja niiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän Angeliq-valmisteeseen (estradioliannos 1 mg / drospirenoniannos 0,5 mg, 1,2 mg tai 3 mg) käyttöön.

Kaikkein yleisimmän raportoituja haittavaikutuksia olivat rintakipu (> 10 %) ja ensimmäisten kuukausien aikana vuoto ja tiputtelu (> 10 %). Vuotohäiriöt loppuvat yleensä hoidon jatkuessa (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkuessa vuotojen tiheys vähenee.

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Veri ja imukudos			Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu tai lasku, anoreksia, lisääntynyt ruokahalu,	

		hyperlipemia	
Psykkiset häiriöt	Masennus, emotionaalinen labiiteetti, hermostuneisuus	Unihäiriöt, ahdistus, libidon heikkeneminen	
Hermosto	Päänsärky	Parestesia, huonontunut keskittymiskyky, heitehuimaus	Kiertohuimaus
Silmät		Silmäsairaus, näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus
Sydän		Sydämentykytys	
Verisuonisto		Embolia, laskimotukos, hypertensio, migreeni, tromboflebiitti, suonikohjut	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	
Ruoansulatuselimistö	Mahakipu, pahoinvointi, mahan turpoaminen	Ruoansulatuskanavan sairaus, ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, ilmavaivat, makuhäiriöt	
Maksa ja sappi		Poikkeavat maksan toimintakoetulokset	Sappikivitauti
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon sairaudet, akne, alopesia, kutina, ihottuma, hirsutismi, hiusten sairaudet	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu, selkäsärky, nivelkipu, lihaskouristukset	Myalgia
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden sairaudet, virtsatieinfektio	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen hyvänlaatuiset kasvaimet, rintojen suureneminen, suurentuneet kohdun leiomyoomat, hyvänlaatuinen kohdunkaulan kasvain, kuukautishäiriöt, emätinerite	Rintasyöpä, kohdun limakalvon hyperplasia, hyvänlaatuinen kohdun kasvain, matorauhasen rakkulatauti, kohdun sairaudet, munasarjojen sairaudet, kohdunkaulan sairaudet, lantion kipu, vulvovaginaalihäiriöt, vaginiitti, emättimen kuivuus, emättimen hiivasieni-infektio	Munanjohtimen tulehdus, galaktorrea

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, paikallinen turvotus	Yleistynyt turvotus, rintakipu, sairauden tunne, lisääntynyt hikoilu	Vilunväristykset
---	-------------------------------	--	------------------

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymeja tai sairauteen liittyviä muita tiloja.

Lisätietoa erityisväestöryhmistä

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa tutkija luokitteli seuraavat haittavaikutukset ainakin mahdollisesti Angeliq-hoitoon liittyviksi kohonnutta verenpainetta sairastavilla naisilla:

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt
Hyperkalemia

Sydänhäiriöt
Sydämen vajaatoiminta, eteislepatus, QT-välin pidentyminen, kardiomegalia

Tutkimukset
Veren aldosteronipitoisuuden suureneminen

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hormonihoitovalmisteiden käytön yhteydessä: kyhmyruusu, erythema multiforme, maksaläiskä ja hemorraginen dermatiitti.

Rintasvöpäriski

- Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan käyttävillä naisilla on todettu jopa kaksinkertainen rintasyövän diagnoosin riski.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Hoidon kesto vaikuttaa riskin suuruuteen (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50-54 vuotta) ^a	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

^a Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT- hoitoa (ikä 50- 59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	26,6	1,8	20,8

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

USA:n WHI-tutkimukset - rintasyövän ylimääräinen riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääke haaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
		CEE (pelkkä estrogeeni)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ^a
		CEE + MPA (estrogeeni & keltarauhashormoni) ^b	
50–79	14	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0-9)

^a WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ole kohtua; ei havaittu rintasyövän suurentunutta riskiä.
^b Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, suurentunutta riskiä ei ilmaantunut viiden ensimmäisen hoitovuoden aikana, mutta 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin niillä, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.

Kohdun limakalvon syöpäriski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Kohdun limakalvon syöpäriski on noin 5 naisella tuhannesta naisesta, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa. Jos naisella on kohtu tallella, pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella, koska se suurentaa kohdun limakalvon syöpäriskiä (ks. kohta 4.4). Pelkkää estrogeenia sisältävän hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta riippuen kohdun limakalvosyövän suurentunut riski pelkkää estrogeenihoitoa käyttävillä vaihteli epidemiologisessa tutkimuksessa 5-55 ylimääräiseen tapaukseen, jotka diagnosoitiin tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Keltarauhashormonin liittäminen pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden ajan käytetty yhdistelmähormonikorvaushoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei suurentanut kohdun limakalvon syöpäriskiä (suhteellinen riski 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sekä estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävään hormonikorvaushoitoon on liittynyt munasarjasyöpädiagnoosin hieman suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 % luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2000 käyttäjää kohden. Naisilla,

joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta.

Laskimotukosriski

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotukoksen eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian suhteellisen riskin suureneminen 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon käytön ensimmäisenä vuonna (ks. kohta 4.4). Seuraavassa on esitetty WHI-tutkimustulokset:

WHI-tutkimukset - laskimotukoksen ylimääräinen riski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
		Pelkkää estrogeenia^a	
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
		Oraalinen estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito	
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

^a Tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua.

Sepelvaltimotautiriski

Sepelvaltimotautiriski on hieman suurentunut estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkää estrogeenia sekä estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hoidon käyttöön liittyy jopa 1,5-kertainen suhteellinen aivohalvauksriski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kestoista, mutta koska lähtötason riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten yleinen aivohalvauksriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimuksen yhdistetyt tulokset - Aivohalvauksen^a ylimääräinen riski yli 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^a Iskeemisen aivohalvauksen ja hemorragisen halvauksen välillä ei tehty eroa.

Estrogeeni-keltarauhashormonihoidon aikana on todettu myös muita haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin vapaaehtoisia miehiä, enintään 100 mg:n drospirenoniannokset olivat hyvin siedettyjä. Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua ja joillakin naisilla voi ilmetä tyhjennysvuotoa emättimestä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi G03FA17

Estradioli

Angeliq-valmiste sisältää synteettistä 17 β -estradiolia, joka on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa menopausaalisten naisten vähentyneitä estrogeenin eritystä ja lievittää menopaussin oireita. Estrogeenit estävät menopaussin ja ovariektomian jälkeistä luukatoa.

Drospirenoni

Drospirenoni on synteettinen keltarauhashormoni.

Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkkä estrogeenihoito lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Keltarauhashormonin käyttö vähentää, muttei poista, estrogeenin aiheuttaman kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joiden kohtu on tallella.

Drospirenonilla on aldosteroniantagonistivaikutus, josta johtuen natriumin ja veden erittyminen elimistöstä saattaa lisääntyä.

Eläinkokeissa drospirenonilla ei ole todettu olevan estrogeenista, glukokortikoidi- eikä antilukokortikoidivaikutusta.

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievittyminen ja vuotokäyttäytyminen

Menopausioireet lievittyivät jo muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kun hoitoa oli jatkunut 10–12 kuukautta, 73 prosentilla naisista ei ollut kuukautisia. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputteluvuotoa oli ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana 59 prosentilla ja 10–12 kuukauden hoidon jälkeen 27 prosentilla naisista.

- Osteoporoosin ehkäisy

Menopausin aikaiseen estrogeenin puutteeseen liittyy luun metabolian kiihtyminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenin vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suojavaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimuksen ja meta-analysoitujen tutkimusten perusteella pääasiallisesti terveiden naisten hormonikorvaushoito, joka sisältää pelkkää estrogeenia tai yhdistelmähoito, jossa estrogeenihoitoon on liitetty keltarauhashormoni, vähentää lonkan, nikamien ja muiden osteoporoottisten murtumien riskiä. Hormonikorvaushoito saattaa myös estää murtumia naisilla, joiden luun tiheys on pieni ja/tai joilla on todettu osteoporoosi. Näyttö tästä on kuitenkin suppeampaa.

Kahden vuoden Angeliq-hoidon jälkeen osteopeenisten potilaiden lonkkaluun mineraalitiheys (bone mineral density, BMD) oli lisääntynyt $3,96 \pm 3,15$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ja muiden $2,78 \pm 1,89$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). 94,4 prosentilla osteopeenisistä potilaista ja 96,4 prosentilla muista potilaista lonkan alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana.

Angeliq-valmiste vaikutti myös lannerangan BMD-arvoon. Kahden vuoden kuluttua osteopeenisten naisten lannerangan BMD-arvo oli kasvanut $5,61 \pm 3,34$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ja muiden $4,92 \pm 3,02$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Lantion alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana 100 prosentilla osteopeenisistä potilaista ja 96,4 prosentilla muista.

- Antimineraalikortikoidivaikutus

Drospirenonilla on aldosteroniantagonistisia ominaisuuksia, jotka saattavat aiheuttaa kohonnuttua verenpainetta sairastaville naisille verenpainetta alentavan vaikutuksen. Lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Angeliq-hoitoa 8 viikon ajan saaneiden kohonnuttua verenpainetta sairastavien postmenopausaalisten naisten (n=123) systolinen/diastolinen verenpaine aleni merkittävästi (poliklinikalla mitattu verenpaine vs. tutkimuksen alussa mitattu verenpaine $-12/-9$ mmHg, ero lumelääkkeeseen $-3/-4$ mmHg; 24 h:n ambulatoirinen verenpaineenmittaus vs. tutkimuksen alku $-5/-3$ mmHg, ero lumelääkkeeseen $-3/-2$ mmHg).

Angeliq-valmistetta ei tule käyttää verenpaineen hoitoon. Kohonnuttua verenpainetta sairastavia tulee hoitaa verenpainetaudin hoito-ohjeiden mukaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Drospirenoni

- Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Kerta-annoksen jälkeinen seerumin huippupitoisuus, keskimäärin 21,9 ng/ml, saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Toistuvien annosten jälkeen vakaan tilan pitoisuus on suurimmillaan 35,9 ng/ml noin 10 vuorokauden kuluttua. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Lääkkeen otto ruokailun yhteydessä ei vaikuta sen hyötyosuuteen.

- Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 35–39 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin mutta ei sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % seerumissa olevan lääkeaineen kokonaispitoisuudesta on vapaana steroidina. Drospirenonin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3,7–4,2 l/kg.

- Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan auetessa, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymällä ja sitä seuraavalla sulfataatiolla. Molemmat päämetaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia. Drospirenonia muodostuu myös oksidatiivisen metabolian kautta, jota katalysoi CYP3A4.

- Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on 1,2–1,5 ml/min/kg, ja siinä esiintyy noin 25 prosentin yksilöllistä vaihtelua. Vain murto-osa drospirenonista erittyy muuttumattomana. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suunnilleen suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

- Vakaa tila ja lineaarisuus

Päivittäisen oraalisen Angeliq-annostelun jälkeen drospirenonipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin 10 vuorokauden kuluttua. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen seerumin drospirenonipitoisuus kumuloituu noin kaksin- tai kolminkertaiseksi. Vakaassa tilassa seerumin keskimääräinen drospirenonipitoisuus vaihtelee Angeliq-tablettien ottamisen jälkeen välillä 14–36 ng/ml. Drospirenonin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen drospirenoniannoksen ollessa 1–4 mg.

Estradioli

- Imeytyminen

Suun kautta otettu estradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suuri osa siitä metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana. Siksi suun kautta otetun estrogeenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on vain noin 5 % annoksesta. Maksimipitoisuus on noin 22 pg/ml ja se saavutetaan 6–8 tunnin kuluttua Angeliq-valmisteen oraalista kerta-annoksesta. Estradiolin biologinen hyötyosuus on sama riippumatta siitä, otetaanko lääke ruokailun yhteydessä vai tyhjän mahaan.

- Jakautuminen

Angeliq-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen seerumin estradiolipitoisuus muuttuu 24 tunnin annosvälin aikana hitaasti. Veren suuren estrogeenisulfaatti- ja glukuronidipitoisuuden ja enterohepaattisen uudelleen kierron yhteisvaikutuksesta estradiolin terminaalinen puoliintumisaika on oraalisen annostelun jälkeen noin 13–20 tuntia.

Estradioli sitoutuu epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja spesifisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain noin 1–2 % verenkierron estradiolista on vapaana steroidina ja 40–45 % estradiolista on sitoutuneena SHBG:iin. Kerta-annoksena laskimoon annetun estradiolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

- Biotransformaatio

Estradioli metaboloituu nopeasti, ja siitä muodostuu estronin ja estronisulfaatin lisäksi runsaasti muitakin metaboliitteja ja konjugaatteja. Estroni ja estrioli ovat estradiolin farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja, mutta vain estronia on plasmassa merkittävänä pitoisuuksina. Estronin pitoisuus seerumissa on noin kuusinkertainen estradioliin verrattuna. Seerumin estronikonjugaattipitoisuudet ovat noin 26 kertaa suuremmat kuin vastaavat vapaan estronin pitoisuudet.

- Eliminaatio

Metabolisen puhdistuman on todettu olevan noin 30 ml/min/kg. Estradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen, ja niiden puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

- Vakaa tila ja lineaarisuus

Päivittäisen oraalisen Angeliq-annostelun jälkeen estradiolipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin viiden vuorokauden kuluttua. Seerumin estradiolipitoisuus kumuloituu noin kaksinkertaiseksi. Suun kautta otettu estradioli aiheuttaa SHBG:n muodostusta, mikä vaikuttaa sen jakautumiseen seerumin proteiinien kesken, lisää SHBG:iin sitoutuvaa osuutta ja vähentää albumiiniin sitoutuvaa ja sitoutumatonta osuutta. Tällä perusteella estradiolin farmakokinetiikka lienee Angeliq-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen epälineaarinen. Kun Angeliq-valmisteen annosväli on 24 tuntia, seerumin keskimääräinen vakaan tilan estradiolipitoisuus vaihtelee välillä 20–43 pg/ml. Estradiolin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen estradioliannoksen ollessa 1–2 mg.

Erityisryhmät

- Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Naisryhmä, johon kuului 10 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (Child Pugh B) sekä 10 tervettä naista, osallistui tutkimukseen, jossa selvitettiin 3 mg drospirenonia ja 1 mg estradiolia sisältävän suun kautta otetun kerta-annoksen farmakokinetiikkaa. Ryhmä oli vakioitu iän, painon ja tupakointikäyttäytymisen suhteen. Seerumin keskimääräiset drospirenonipitoisuus-aikaprofiilit vastasivat toisiaan molemmissa ryhmissä niin imeytymis- kuin jakautumisvaiheen aikana. Myös C_{max} - ja t_{max} -arvot vastasivat toisiaan. Näiden tietojen perusteella arvioidaan, ettei maksan vajaatoiminta vaikuta imeytymisnopeuteen. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 1,8 kertaa pidempi. Heillä havaittiin myös 50 %:n väheneminen suun kautta otetun lääkkeen puhdistumassa (CL/F) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali.

- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Drospirenonin (3 mg päivässä 14 päivän ajan) farmakokinetiikkaa tutkittiin naisilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti, sekä naisilla, jotka sairastivat joko lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Hoidon vaiheessa, jossa oli saavutettu drospirenonin vakaa tila, seerumin drospirenoniarvot ryhmässä, jossa oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (kreatiniinipuhdistuma CLcr 50–80 ml/min), vastasivat drospirenoniarvoja, jotka saatiin ryhmässä, jonka jäsenillä munuaiset toimivat normaalisti (CLcr > 80 ml/min). Seerumin drospirenoniarvot olivat keskimäärin 37 % suuremmat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CLcr 30–50 ml/min) sairastavien ryhmässä kuin verrokeilla. Lineaarinen regressioanalyysi drospirenonin AUC-arvoista (0–24 h) suhteessa kreatiniinin puhdistumaan osoittivat, että drospirenoniarvot suurenevät 3,5 %, kun kreatiniinin puhdistuma laskee 10 ml/min. Edellä olevalla lievällä nousulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Drospirenonilla ja estradiolilla tehdyissä eläinkokeissa on tullut esille odotetut estrogeeniset ja gestageeniset vaikutukset. Prekliinistä lisätietoa, jolla olisi merkitystä lääkemääräystä tehtäessä, ei ole vaan kaikki tieto on tuotu esille valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 6000
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

28 tabletin läpipainopakkaus, joka on valmistettu läpinäkyvästä polyvinyylikalvosta (250 µm) ja alumiinifoliosta (20 µm) ja johon on painettu viikonpäivät.
Pakkauskoot ovat 1 x 28 tablettia ja 3 x 28 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18158

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Angeliq 1 mg/2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: 46 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Beskrivning av produkten: 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. (Se även avsnitt 4.4).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kvinnor som inte 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, sekventiell kombinerad substitutionsbehandling ska börja dagen efter det att föregående cykel avslutats.

Dosering

En tablett dagligen. Varje blisterkarta avser 28 dagars behandling.

Administreringsätt

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.

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

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Angeliq är inte avsett för barn och ungdomar

Äldre

Det finns inga data som tyder på att dosen behöver justeras hos äldre patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos kvinnor med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion tolereras drospirenon väl (se avsnitt 5.2). Angeliq är kontraindicerat till kvinnor med svår leversjukdom (se avsnitt 4.3). För kvinnor med nedsatt leverfunktion behövs noggrann övervakning och vid försämring av markörer för leverfunktion bör användningen av HRT stoppas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos kvinnor med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion observerades en liten ökning av drospirenonexponering men den förväntas inte ha klinisk betydelse (se avsnitt 5.2). Angeliq är kontraindicerat till kvinnor med svår njursjukdom (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Odiagnostiserad genital blödning
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare 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 inte har normaliserats
- Kända trombofila sjukdomar (t ex brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Svår njurinsufficiens eller akut njursvikt
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri

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 och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En undersökning (som inkluderar undersökning av bäckenet och bröstet), ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar och försiktighetsmått. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller, vilkas 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 sjuksköterska.

Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet t ex med mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening och 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 noga. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan tänkas återkomma eller förvärras vid behandling med Angeliq, särskilt:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- 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)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

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

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och carcinom ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingstidens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken kvarstå förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28-dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

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, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

WHI studien påvisade ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

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

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolige under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Allmänt kända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, hög ålder, större kirurgi, egen eller familjär förekomst av VTE, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om betydelsen av åderbräck i samband med VTE.

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerad för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE efter kirurgi noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation, rekommenderas ett uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska sedan inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE men med en släkting i första ledet som har drabbats av trombos i unga år kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning om dess begränsningar (endast en del trombofila defekter kan identifieras med hjälp av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om en defekt är ”allvarlig” (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av dessa) så är HRT kontraindicerad.

För kvinnor som redan får kronisk behandling med antikoagulantia måste nyttan av HRT-behandling i förhållande till riskerna noga övervägas.

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

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, mycket lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Ischemisk stroke

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling och enbart östrogenbehandling är förenade med upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid från menopaus. Eftersom den absoluta risken för stroke är starkt åldersberoende kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.8).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Enligt andra studier, såsom WHI-studien, kan användning av kombinerade HRT-preparatvara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Andra tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogensubstitution och HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt med hjälp av 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. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns visst stöd för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Gestagenkomponenten i Angeliq är en aldosteronantagonist som har svaga kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökning av serumkaliumnivåerna. 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 (såsom ACE-hämmare, angiotensin II receptor antagonister eller NSAIDs). Det rekommenderas därför att kontrollera

serumkalium under första månaden av behandling hos patienter med nedsatt njurfunktion och serumkalium i övre delen av referensområdet före behandling, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (se även avsnitt 4.5).

Kvinnor med förhöjt blodtryck kan uppleva en sänkning av blodtrycket under behandling med Angeliq på grund av den aldosteronhämmande aktiviteten av drospirenon (se avsnitt 5.1). Angeliq bör inte användas för behandling av hypertoni. Kvinnor med hypertoni bör behandlas i enlighet med riktlinjer för hypertoni.

Kloasma kan ibland 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.

Detta läkemedel innehåller 46 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra, samtidigt använda läkemedel, ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Angeliq

Substanser som ökar clearance hos könshormoner (minskad effekt genom enzyminduktion):

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-enzym. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t ex barbiturater, fenytoin, primidon, karbamazepin) och medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) och möjligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramet och (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

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

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen fortgå i ytterligare ca 4 veckor.

Substanser med varierande effekt på clearance hos könshormoner:

Vid samtidig administrering med könshormoner, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationen av estradiol eller gestagener. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara av klinisk relevans.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer.

Substanser som minskar clearance hos könshormoner (enzymhämmare)

Kraftiga och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationerna av gestagen eller estradiol eller båda. I en flerdosstudie där en kombination av drospirenon (3 mg/dag) / estradiol (1,5 mg/dag) gavs tillsammans med den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketonazol under 10 dagar ökade AUC (0-24h) av drospirenon 2,30-faldigt (90 % CI: 2,08, 2,54). Inga förändringar observerades hos estradiol, även om AUC (0-24h) för dess mindre potenta metabolit, estron, ökade 1,39-faldigt (90 % CI: 1,27, 1,52).

Effekter av Angeliq på andra läkemedel

In vitro har drospirenon förmåga att svagt till måttligt hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C19 och CYP3A4.

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på friska frivilliga kvinnor som fick omeprazol, simvastatin eller midazolam som markörs substans, är en kliniskt relevant interaktion mellan drospirenon vid doser om 3 mg och cytokrom P450-enzymmedierad metabolism av andra läkemedel osannolik.

Det är osannolikt att kombinerad användning av Angeliq och antingen NSAID eller ACE-hämmare/angiotensin II-receptor antagonister leder till en ökning av serumkaliumnivåer. Samtidig användning av alla dessa tre typer av medicinering kan dock leda till en liten ökning av serumkaliumnivåer, mer uttalad hos kvinnor med diabetes.

Kvinnor med förhöjt blodtryck som behandlas med Angeliq och blodtryckssänkande medel kan uppleva en ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har vid samtidig administrering visat sig signifikant minska koncentrationen av lamotrigin i plasma på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan försämra anfallskontroll. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonell substitutionsbehandling och lamotrigin inte har studerats förväntas en liknande interaktion, som kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen tillsammans.

Övriga former av interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Laboratorietester

Användningen av könshormoner kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, t ex könshormonbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratorievärden. Genom sin svagt anti-mineralkortikoida aktivitet orsakar drospirenon en ökad aktivitet hos plasma-renin och plasma-aldostreron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angeliq är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Angeliq ska behandlingen avbrytas omgående. Det saknas kliniska data för graviditetsexposition med drospirenon. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd. Resultaten från de flesta epidemiologiska studierna som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen och andra gestagener, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Angeliq är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Angeliq har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedanstående tabell rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRA systemet för organklassificering (MedDRA SOCs). Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Biverkningarna registrerades i sju kliniska fas III-studier (n = 2424 kvinnor) och betraktades som åtminstone möjligt relaterade till behandlingen med Angeliq (E2 1 mg /DRSP-doser 0,5,1, 2 eller 3 mg).

De vanligaste rapporterade biverkningarna var smärta i bröstet (> 10 %) och, under de första behandlingsmånaderna, blödning och stänklödning (> 10 %). Störningar i blödningsmönstret avtar normalt vid fortsatt behandling (se avsnitt 5.1). Blödningsfrekvensen sjunker under behandlingens gång.

Organsystem klassificering	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (< 1/1 000)
Blodet och lymfsystemet			Anemi
Metabolism och nutrition		Viktuppgång eller viktnedgång, anorexi, ökad aptit, hyperlipidemi	
Psykiska störningar	Depression, emotionell labilitet, nervositet	Sömnstörningar, ångest, minskat libido	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesier, försämrad koncentrations-förmåga, yrsel	Vertigo
Ögon		Ögonbesvär, synrubbingar	
Öron och balansorgan			Tinnitus
Hjärtat		Palpitation	
Blodkärl		Emboli, venös trombos, hypertoni, migrän, tromboflebit, åderbräck	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	
Magtarmkanalen	Buksmärtor, illamående, förstörd buk	Gastrointestinal rubbning, diarré, förstoppning, kräkningar, muntorrhet, flatulens, smakrubbingar	
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktionstest	Kolelitis
Hud och subkutan vävnad		Hudbesvär, akne, alopeci, pruritus, utslag, hirsutism, hårpåverkan	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärtor i extremiteter, smärtor i rygg, ledvärk, muskelkramper	Myalgi
Njurar och urinvägar		Urinvägsbesvär, urinvägsinfektion	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Benign bröstneoplasm, bröstförstoring, tillväxt av uterusmyomer, benign cervixneoplasm, menstruationsrubbingar, vaginalflytning	Bröstkarcinom, endometrieförtjockning, benign uterusneoplasm, fibrocystiska bröstförändringar, uterusbesvär, ovariebesvär, cervixbesvär, smärtor i	Salpingit, galaktorré

Organsystem klassificering	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (< 1/1 000)
		bäcken, vulvovaginala besvär, vaginal candidiasis, vaginit, vaginal torrhet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, lokalt ödem	Generellt ödem, bröstsmärtor, sjukdomskänsla, ökad svettning	Frossbrytningar

Den lämpligaste MedDRA termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper:

Följande biverkningar rapporterades från två kliniska studier hos kvinnor med högt blodtryck och klassificerades som åtminstone möjligt relaterade till behandlingen med Angeliq:

Metabolism och nutrition

Hyperkalemi

Hjärtat

Hjärtsvikt, förmaksfladder, förlängt QT-intervall, hjärtförstoring

Undersökningar

Ökning av aldosteron i blodet

Följande biverkningar har blivit rapporterade i samband med HRT- produkter: erythema nodosum, erythema multiforme, kloasma och hemorragisk dermatit

Risk för bröstcancer

- Kvinnor som använt en kombination av östrogen och gestagen under mer än 5 år har en upp till 2 gånger ökad risk att få bröstcancer.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risknivån är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidence per 1000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år) ^a	Risikkvot	Antal extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

^a Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

OBS! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens bröstcancer per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Antal extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
CEE enbart östrogen			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat ^b			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

^a WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte uppvisade någon ökad risk för bröstcancer.

^b När analysen begränsades till kvinnor som inte använt HRT före studien uppvisades ingen ökad risk under de första 5 årens behandling: efter 5 år var risken högre än hos icke-användare.

Risk för endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer hos kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT är ca 5 på 1000 kvinnor. Hos kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte HRT med enbart östrogen på grund av ökad risk för endometrie cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie cancer i epidemiologiska studier mellan 5 till 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av ett gestagen till östrogenbehandlingen under minst 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade 5 års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad för endometrie cancer (Relativ Risk 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor att diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-års period.

Risk för venös tromboembolism

HRT associeras med en 1,3–3-faldig ökning av den relativa risken att utveckla venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Risken är mera uttalad under första året av HRT-användning (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Antal extra fall per 1000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt) ^a			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

^a Studie på kvinnor utan livmoder.

Risk för kranskärlsjukdom

Risken för kranskärlsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad vid användning av HRT. Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom den grundläggande risken är starkt åldersrelaterad kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern, se avsnitt 4.4.

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk av ischemisk stroke över 5 års användningstid

Ålders (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Antal extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

^a Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar och subkutana tillstånd såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens hos kvinnor över 65 år (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkan till (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska studier på manliga frivilliga tolererades doser på upp till 100 mg drospirenon väl. Överdoser kan orsaka illamående och kräkning och bortfallsblödning kan förekomma hos vissa kvinnor. Det finns inga specifika antidoter och behandlingen bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med östrogener
ATC kod: G03F A17

Estradiol

Angeliq innehåller syntetiskt 17β -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 endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi 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 blödningsmönster.

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor. Amenorré sågs hos 73 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos 59 % av kvinnorna under de första tre månaderna och hos 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 bentäthet och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Efter 2 års behandling med Angeliq hade benmineralinnehållet (BMD) i höftbenet ökat med $3,96 \pm 3,15 \%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor med osteopeni och $2,78 \pm 1,89 \%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor utan osteopeni. 94,4 % av kvinnorna med osteopeni behöll eller ökade sin BMD i höftregionen under behandlingen, medan andelen var 96,4 % för kvinnor utan osteopeni.

Angeliq hade också effekter på BMD i ländryggen. Ökningen efter 2 år var $5,61 \pm 3,34 \%$

(medelvärde \pm SD) hos kvinnor med osteopeni och $4,92 \pm 3,02 \%$ (medelvärde \pm SD) hos kvinnor utan osteopeni. 100 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen och motsvarande siffra för kvinnor utan osteopeni var 96,4 %.

- Antimineralkortikoid aktivitet

DRSP har aldosteron-antagonistiska egenskaper vilket kan leda till en blodtryckssänkning hos kvinnor med förhöjt blodtryck. I en dubbelblindad placebokontrollerad studie upplevde postmenopausala kvinnor med hypertoni, som behandlades med Angeliq (n=123) i 8 veckor, en signifikant sänkning av systoliska/diastoliska blodtrycksvärden (blodtrycksmätning hos läkare i förhållande till innan behandlingens början -12/-9 mm Hg, korrigerad för placeboeffekt -3/-4 mm Hg; 24 timmars ambulatorisk

blodtrycksmätning i förhållande till innan behandlingens början -5/-3 mm Hg, korrigerad för placeboeffekt -3/-2 mm Hg).

Angeliq bör inte användas för behandling av hypertoni. Kvinnor med hypertoni bör behandlas i enlighet med riktlinjer för hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 tillförelse 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 fri steroid. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är 3,7-4,2 l/kg.

- Metabolism

Efter oral tillförelse 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, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatering. Båda huvudmetaboliterna är farmakologiskt inaktiva. Drospirenon genomgår också oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

- Eliminering

Metabolisk clearance för drospirenon i serum är 1,2-1,5 ml/min/kg med en interindividuell variabilitet på cirka 25 %. Endast spår mängder 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 Angeliq 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 Angeliq. 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 passagen genom levern genomgår estradiol en betydande metabolism, så att den absoluta biotillgängligheten för östrogen sjunker till cirka 5 % av dosen. Maximala koncentrationer på cirka 22 pg/ml uppnåddes 6-8 timmar efter administrering av en enkeldos av Angeliq. Födointag hade ingen effekt på biotillgängligheten av estradiol jämfört med om medlet togs på fastande mage.

- Distribution

Efter oral tillförsel av Angeliq ses endast gradvisa förändringar av serumhalterna av estradiol inom ett administreringsintervall 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 som fri steroid; 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 som 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 och linearitet

Efter daglig oral tillförsel av Angeliq 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 Angeliq. Med ett doseringsintervall på 24 timmar varierar de genomsnittliga steady-state-serumhalterna av estradiol inom området 20–43 pg/ml efter administrering av Angeliq. 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 tidigare 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. Medelvärde för terminal halveringstid var ca 1,8 gånger högre och en ca 50 %-ig minskning i skenbart oralt clearance 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 genomsnitt 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 med 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 förskrivaren utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Pregelatiniserad majsstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 6000

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 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.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen

20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18158

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.10.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 11.7.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.10.2023