

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Allurene 1 mg/2 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller: 1,0 mg östradiol (som östradiolhemihydrat) 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.

Andrahandsval för förebyggande behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för framtida frakturer. Ska endast ges till kvinnor som ej tolererar, eller har kontraindikation mot, andra läkemedel som är godkända för förebyggande av 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 skall 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 skall påbörjas direkt utan uppehåll. Tablettintaget bör ske vid samma tidpunkt varje dag. Om patienten glömmer att ta en tablett skall 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 skall den lägsta effektiva dosen användas.

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

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

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT inleds eller återupptas skall en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, skall 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 skall informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska. Kontroller, inklusive regelbundna kontroller av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov. En noggrann värdering av balansen mellan risk och nytta bör göras regelbundet under hela behandlingstiden.

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 skall patienten övervakas speciellt. Hänsyn skall tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Allurene:

- Uterusmyom eller endometrios
- Tidigare egen tromboembolisk sjukdom, eller riskfaktorer för sådan (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallsten
- 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 tillstånd, som återfinns under kontraindikation (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Vid gulsot (ikterus) eller vid konstaterat försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi

Risken för endometriehyperplasi och endometriecancer är ökad när enbart östrogen ges under långa perioder. För att minska, men inte eliminera, denna risk är det därför viktigt att östrogenbehandlingen kombineras med ett gestagen under minst 12 dagar per behandlingscykel hos icke-hysterektomerade kvinnor.

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, skall orsaken utredas, för att utesluta malignitet i endometriet, vilket kan inkludera endometriebiopsi.

Bröstcancer

Randomiserade kontrollerade och epidemiologiska studier har rapporterat en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen eller östrogen-gestagenkombinationer som HRT under flera år (se avsnitt 4.8). Överrisken ökar med behandlingstidens längd och tycks återgå till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom loppet av fem år efter det att behandlingen avslutats. Kvinnor som använder östrogen-gestagenkombinerad HRT hade en liknande eller möjligtvis högre risk jämfört med kvinnor som använder HRT med enbart östrogen. Epidemiologiska studier visade att hos kvinnor, vars bröstcancer upptäcktes under pågående eller nyss avslutad HRT, hade canceren mindre tendens att vara spridd utanför bröstet vid diagnos än hos kvinnor, som inte fått substitutionsbehandling. Kvinnor, vars bröstcancer utvecklades efter HRT tenderade att ha en mindre aggressiv tumörform jämfört med kvinnor med bröstcancer, där kvinnan inte hade erhållit HRT. Den ökade risken sågs främst hos kvinnor med mager eller normal kroppsbyggnad. Trots att överviktiga kvinnor löper en ökad risk att drabbas av bröstcancer, så tycktes inte HRT öka denna risk ytterligare.

Venös tromboembolism

HRT är förenad med en högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE), dvs djup ventrombos 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 skall 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 noggrant övervägas inför HRT till kvinnor som behandlas med antikoagulantia.

Risken för VTE kan tillfälligt öka vid längre immobilisering, vid betydande trauma eller större kirurgiska ingrepp. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas för patienter som står på HRT. 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 skall sedan inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten skall omedelbart kontakta läkare när de upplever symptom på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa några positiva kardiovaskulära effekter med kontinuerlig kombinerad behandling med konjugerade östrogener och MPA. Stora kliniska studier påvisade en möjlig ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet under första behandlingsåret och inga tecken på positiv effekt därefter. Det finns ännu inga 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 stroke hos friska kvinnor, som behandlades med konjugerade östrogener och MPA kontinuerligt. För kvinnor som inte använder HRT bedöms 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 bedöms 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 sjukdomstillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noggrant.

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 en ökning av cirkulerande nivåer av 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 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).

Gestagenkomponenten i Allurene 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 Allurene

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 starka hämmare har de inducerande egenskaper, när de används tillsammans med steroidhormoner. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolism av östrogener och gestagener.

Ökad metabolism av östrogener och gestagener kan leda till minskad effekt och ändrad blödningsprofil.

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

Effekter av Allurene på andra läkemedel

Baserat på enzyminhibitionsstudier *in vitro* och på en interaktionsstudie *in vivo* på friska frivilliga kvinnor, med omeprazol som markörs substans, 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 Allurene och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I dessa fall bör serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Allurene är ej indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Allurene skall 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

Allurene 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 Allurene. 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 östradiol 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.

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)
Allmänna symptom	Buksmärter eller väderspänningar, asteni, smärtor i extremiteter.	Smärtor i rygg eller bäcken, frossbrytningar, sjukdomskänsla
Hjärtat och blodkärl	-	Migrän, hypertoni, bröstsmärtor, hjärklappning, åderbräck, venös trombos, yttlig tromboflebit, vasodilatation.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
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, bröstcancer*, spända bröst.

- Risken för bröstcancer ökar med antalet år av HRT användning. Data från epidemiologiska studier omfattande 51 studier, som genomförts på 1970-talet fram till tidigt 1990-tal och som reanalyserats, samt data från mer nyligen genomförda studier, visar att cirka 45 av 100 kvinnor, som inte använder HRT, får diagnosen bröstcancer under åldersperioden 50 till 70 år. För kvinnor som använder eller nyligen använt HRT under motsvarande åldersperiod inträffar 1 till 3 (bästa estimat = 2) extra fall per 1000 för dem som använt HRT i 5 år, 3 till 9 (bästa estimat = 6) extra fall per 1000 för dem som använt HRT i 10 år och 5 till 20 (bästa estimat = 12) extra fall per 1000 behandlade kvinnor för dem som använt HRT under 15 år (se avsnitt 4.4).

Antalet extra fall av bröstcancer är ungefär detsamma för alla kvinnor, som påbörjar HRT, oberoende av ålder när behandlingen inleds (bara mellan åldrarna 45 till 65).

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagenbehandling:

- Östrogenberoende benign eller malign tumör, t ex endometrie cancer.
- Venös tromboembolism, dvs 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 Kontraindikationer och 4.4. Varningar och försiktighetsmått.
- Hjärtinfarkt och stroke.

- Gallblåsesjukdom.
- Hudförändringar såsom kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.

4.9 Överdoser

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 symptom 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

Östradiol

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

Drospirenon

Drospirenon är ett syntetiskt gestagen.

Medan östrogen stimulerar tillväxten av endometriet och ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt, reducerar tillägg av gestagen - men eliminerar inte helt - risken för östrogeninducerad 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 symptom på östrogenbrist och information om förväntat blödningsmönster. Lindring av menopausala symptom uppnåddes under behandlingens första veckor. Amenorré sågs hos 73 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Genombrottsblödning och /eller stänklödning rapporterades av 59 % av kvinnorna under de första tre månaderna och av 27 % under behandlingsmånaderna 10-12.

- Osteoporosprofylax

Östrogenbrist efter menopaus innebär en ökande benomsättning och en minskning av benmassan. Därför bör behandling, som avser att motverka osteoporos, påbörjas så snart som möjligt efter menopaus hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge som behandlingen pågår.

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

Allurene hade även 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. Andelen kvinnor med osteopeni som bibehöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen var 100 %, 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 Allurene.

Eliminering

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 Allurene 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 Allurene. Farmakokinetiken för drospirenon är proportionell mot dosen inom dosområdet 1–4 mg.

Östradiol

Absorption

Östradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Under absorptionen och första passage effekten genom levern genomgår östradiol 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 Allurene. Födointag hade ingen effekt på biotillgängligheten av östradiol jämfört med om medlet togs på fastande mage.

Distribution

Efter oral tillförsel av Allurene ses endast gradvisa förändringar av serumhalterna av östradiol 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 östradiol en sammansatt parameter, som är beroende av alla dessa processer och ligger i området 13–20 timmar efter oral administrering.

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

Metabolism

Östradiol metaboliseras snabbt, och utöver östron och östronsulfat bildas ett stort antal andra metaboliter och konjugat. Östron och östriol är kända farmakologiskt aktiva metaboliter av östradiol. Endast östron förekommer i halter av betydelse i plasma. Östron når ungefär 6 gånger högre serumhalter än östradiol. 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. Östradiolmetaboliterna utsöndras via urin och galla med en halveringstid på cirka 1 dygn.

Steady-state

Efter daglig oral tillförsel av Allurene uppnåddes jämviktskoncentration av östradiol efter cirka fem dagar. Serumhalterna av östradiol ackumuleras ungefär tvåfaldigt. Oralt administrerat östradiol 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 ickelinjär farmakokinetik för östradiol efter intag av Allurene. Med ett doseringsintervall på 24 timmar varierar de genomsnittliga steady-state-serumhalterna inom området 20–43 pg/ml efter administrering av Allurene. Farmakokinetiken för östradiol 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 östradiol (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 CLcr, 50-80 ml/min) jämförbara med nivåerna hos gruppen med normal njurfunktion (CLcr, >80 ml/min).

Drospirenonnivåerna i serum var i medeltal 37% högre i gruppen med måttlig njursvikt (CLcr, 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 östradiol 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 Blandbarhet

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

19442

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-11-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2003-12-10