

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Divina Plus tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vit Divina Plus-tablett innehåller:

Estradiolvalerat (E₂V) 2 mg

En blå Divina Plus-tablett innehåller:

Estradiolvalerat (E₂V) 2 mg

Medroxiprogesteronacetat (MPA) 10 mg

Hjälpämne med känd effekt:

Divina Plus tablett (vit): 82 mg laktos (som monohydrat)

Divina Plus tablett (blå): 68 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig lista över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit tablett: vit eller nästan vit, rund, kupad, märkt D, Ø 7 mm.

Blå tablett: ljusblå, rund, plan, fasad kant, Ø 7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus. HRT för östrogenbristsymtom till kvinnor med minst 6 månader sedan senaste menstruation.

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

Dosering

Dosering enligt kalenderkarta med en tablett per oralt dagligen i 28 dagars cykler, utan uppehåll mellan kalenderkartorna.

Divina Plus är en kontinuerlig sekventiell östrogen-progestogenformulering där tablettsekvenserna efterliknar den humana menstruationscykeln: den första östrogenfasen (E₂V 2 mg, 9 dagar, vit tablett) följs av en kombinerad östrogen- och progestogenfas (E₂V 2 mg + MPA 10 mg, 12 dagar, ljusblå tablett), med en bortfallsblödning som vanligen inträder under den påföljande östrogenfasen (E₂V 2 mg, 7 dagar, vit tablett). Östrogenet ges kontinuerligt utan uppehåll medan gestagenet vanligen läggs till under 12-14 dagar (eller flera) var 28:e dag.

Postmenopausala kvinnor kan påbörja behandlingen omgående. Kvinnor som byter från ett sekventiellt HRT-preparat, bör starta behandlingen dagen efter föregående behandling (28-dagarscykel) avslutats.

Om patienten glömmer att ta en tablett vid den ordinarie tidpunkten, ska den tas så snart som möjligt, om inte tabletten är mer än 12 timmar försenad. Nästa tablett ska tas vid nästa ordinarie tidpunkt. Missade tabletter kan förorsaka genombrottsblödning.

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

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli).
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

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 av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas, ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios.
- 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.
- Otskleros.
- Angioödem (ärflikt och förvärvat).

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen:

Behandlingen ska avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) 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 endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat 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 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 fann ingen ökad risk av bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagenkombinationer (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. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

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-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk av utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).
- Patienter med VTE i anamnesen eller med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE. Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärllssjukdom

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

Kombinerad östrogen gestagen behandling

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

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga. Patienter med terminal njurinsufficiens ska noga observeras.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med 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 inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormon-koncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Kloasma kan ibland uppträda, speciellt hos kvinnor med en historia av Chloasma gravidarum. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör minimera solexponering eller ultraviolett strålning vid HRT.
- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

ALAT-förhöjningar

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir, observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra

östrogener än etinylestradiol, såsom 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 ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och med kombinationsbehandlingen glekaprevir och pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Hjälpämne

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Vid samtidig administrering med könshormoner kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosid-omvänd transkriptashämmare inklusive kombinationer med HCV-hämmare öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör forskrivningsinformationen för samtidig medicinering inklusive HIV/HCV-antiviraler konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella relaterade rekommendationer.

Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom 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 ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och med kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Divina Plus är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Divina Plus ska behandlingen avbrytas omgående. Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för medroxyprogesteronacetat tyder inte på några fosterskadande effekter. Djurstudier har

visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken vid human exponering är inte känd.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen + gestagen, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Divina Plus är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Divina Plus har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar uppträder oftast under de första behandlingsmånaderna. Huvudvärk och ömma bröst är de mest frekvent rapporterade biverkningarna under behandling med kontinuerlig sekventiell östrogen gestagen (estradiolvalerat och medroxyprogesteronacetat) produkt. Dessa biverkningar är vanligen milda och avtar vid fortsatt behandling.

Biverkningar associerade med HRT behandling är presenterade i tabellen nedan:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Godartad bröstcancer, godartad endometriecancer		Uterina fibroider
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion		Försämring av angioödem (ärflikt och förvärvat)
Metabolism och nutrition	Ödem, viktökning/minskning	Ökad aptit, hyperkolesterolemi ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet, letargi	Ångest, sömnlöshet, apati, känslomässig instabilitet, koncentrationssvårigheter, förändringar i stämningsläge eller libido, eufori ¹ , agitation ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Migrän, parestesier, tremor ¹		
Ögon		Synförsämring, torra ögon ¹	Intolerans mot kontaktlinser	
Hjärtat		Palpitationer		
Blodkärl	Värmevallningar	Hypertension ¹ , yttlig flebit ¹ , purpura ¹	Venös tromboembolism	Cerebrala ischemiska

			(d.v.s. djup ventrombos lokaliserad till ben- eller bäcken och lungemboli) ²	händelser
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné ¹ , rinit ¹		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, magkramper, flatulens	Förstoppning, dyspepsi ¹ , diarré ¹ , rektala sjukdomar ¹		Magsmärtor, uppkördhet (uppsvälld mage)
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktionen och gallflöde	Kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad		Acne, alopeci, torr hud, nagelsjukdomar ¹ , knutor i huden ¹ , hirsutism ¹ , erytema nodosum, urtikaria	Utslag	Eksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledsjukdomar, muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Ökad urineringsfrekvens/urinrängningar, urininkontinens ¹ , cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärtor/spänningar i bröstet, genombrottsblödning eller stänklödning, flytningar, sjukdomar i vulva/vagina, menstruationsrubbnin-gar	Förstorade bröst, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi, sjukdomar i livmodern ¹	Dysmenorré, premenstruellt-liknande syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ökad svettning	Trötthet, onormala laborietester ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensaliknande symtom ¹ , sjukdomskänsla ¹		

¹⁾ har rapporterats i enstaka fall i kliniska prövningar. På grund av att studiepopulationen är liten (n = 611) kan det inte bestämmas utifrån dessa resultat om händelserna är mindre vanliga eller sällsynta.

²⁾ se avsnitt 4.3 och 4.4

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Hjärtinfarkt
- Gallblåsesjukdom
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme
- Pankreatit (se avsnitt 4.4)
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.

- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se sektion 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)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	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
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) 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)*	Riskkvot	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
*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

WHI-studier – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år*	Riskkvot (95 % CI)	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ²
Konjugerade östrogen + medroxyprogesteronacetat‡			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*WHI-studie hos hysterektomerade kvinnor vilken inte visade på en ökad risk för bröstcancer ‡När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade. CI = konfidensintervall			

Risken för endometrie cancer

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ Risk på 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 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
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)
*Studie på kvinnor utan livmoder CI = konfidensintervall			

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom 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 kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, 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 stroke* över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogrupperna över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1000 HRT-användare över 5 års tid
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (-1–5)

**Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.*

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 biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Östrogener

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering, dock sannolikt låg akut toxicitet. 160 mg östradiol till vuxen gav huvudvärk och övergående EEG-påverkan.

Symtom: Tänkbart är illamående, kräkningar, huvudvärk, yrsel, ev. leverpåverkan. Vid kroniskt bruk bl.a. vätskeretention, ödem, blodtrycksstegring. Se även biverkningarna.

Behandling: Ventrikeltömning och kol kan övervägas vid nyligen intagen massiv överdos. I regel krävs enbart observation. Symtomatisk behandling vid behov.

Gestager

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering, dock ej sannolikt att symtom uppkommer efter akut överdosering

Symtom: I regel relaterade till kronisk medicinering med höga doser. Se beskrivna biverkningar.

Behandling: Ventrikeltömning och kol kan övervägas vid nyligen intagen massiv överdos. I regel krävs enbart observation. Symtomatisk behandling vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagen i kombination med östrogen, sekvenspreparat.

ATC-kod: G03FB06.

Estradiolvalerat: Den aktiva substansen, syntetiskt 17β-östradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter oöföretomi.

Gestagen: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, kraftigt den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster

- Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
- Regelbundna bortfallsblödningar uppträdde hos 86 % av kvinnorna och varade i genomsnitt 5 dagar. Bortfallsblödningen startade som regel 2–3 dagar efter sista tabletten av gestagen-fasen. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos omkring 24 % av kvinnorna under de första tre månaderna och av omkring 34 % under behandlingsmånaderna 10–12. Amenorré (ingen blödning eller stänklödning) sågs i 10 % av cyklerna under första behandlingsåret (för cyklisk eller sekventiell behandling).
- Osteoporosprofylax
 - Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.
 - Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) 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.
 - Resultatet från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
 - Efter ett respektive två års behandling med Divina Plus, hade BMD ($\pm$ SD) i ländryggen ökat med 4,5 % ($\pm$ 2,9) och 6,5 % ($\pm$ 3,1). Under behandlingen behöll eller ökade 95,8 % respektive 95,7 % av kvinnorna sin BMD i ländryggen.
 - Divina Plus hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter ett respektive två år var 1,0 % ($\pm$ 3,2) och 1,8 % ($\pm$ 3,9) i femurhuvudet, och 58,3 % respektive 60,9 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i femurhuvudet under behandlingen. Motsvarande värden för Ward's triangle var 4,7 % ($\pm$ 5,9) respektive 7,0 % ($\pm$ 5,1), och procentsiffrorna av kvinnorna som behöll eller ökade sin BMD var 83,3 % respektive 100 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estradiol absorberas väl efter oral administration. I en farmakokinetisk studie med Divina, uppnåddes maximal plasmakoncentration av estradiol inom $6,7 \pm 2,9$ timmar ($t_{\max}$). Efter en dos på 2 mg (multipeldosstudie) var $C_{\max}$ 234 ± 99 pmol/l, C_{medel} 180 ± 81 pmol/l och minimal koncentration ($C_{\min}$) 135 ± 75 pmol/l.

Estradiol binder till SHBG och albumin i plasma. Fritt estradiol metaboliseras i levern och omvandlas delvis till mindre aktiva östrogener såsom estron. Maximal plasmakoncentration av estron nås inom $5,9 \pm 1,9$ timmar efter administration ($t_{\max}$). $C_{\max}$ för estron var 1660 ± 871 pmol/l, $C_{\min}$ 819 ± 519 pmol/l och C_{medel} 1120 ± 674 pmol/l. Estron genomgår enterohepatisk cirkulation. Huvuddelen av östrogenerna utsöndras via njurarna som glukuronid- och sulfatkonjugater.

På grund av svåröslighet är absorptionen av oralt MPA låg och uppvisar en stor individuell variation. Efter administrering av en Divina kombinationstablett nås maximal plasmakoncentration av MPA inom $2,9 \pm 1,8$ timmar ($t_{\max}$). Efter en dos på 10 mg var $C_{\max}$ 720 ± 285 pg/ml, $C_{\min}$ 212 ± 82 pg/ml och C_{medel} 311 ± 117 pg/ml. Den terminala eliminationshalveringstiden är 50–60 timmar. Metabolismen är ofullständigt utredd. MPA metaboliseras i levern och utsöndras som glukuronider både i urin och galla, och huvudsakligen i faeces. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier av estradiol och MPA har visat förväntade östrogen- och gestageneffekter. Det finns inga prekliniska data av relevans för forskrivaren utöver det som redan nämnts i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vit Divina Plus-tablett:

Laktosmonohydrat 86,6 mg, majsstärkelse, gelatin, talk, magnesiumstearat.

Blå Divina Plus-tablett:

Laktosmonohydrat 72 mg, majsstärkelse, gelatin, talk, magnesiumstearat, indigokarmin (E132), povidon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminum-blister,
3 x 28 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13571

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1997-04-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-04-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-07