

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Indivina 1 mg/2,5 mg tabletter
Indivina 1 mg/5 mg tabletter
Indivina 2 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Indivina 1 mg/2,5 mg tablett innehåller:

Estradiolvalerat	1 mg
Medroxiprogesteronacetat	2,5 mg

En Indivina 1 mg/5 mg tablett innehåller:

Estradiolvalerat	1 mg
Medroxiprogesteronacetat	5 mg

En Indivina 2 mg/5 mg tablett innehåller:

Estradiolvalerat	2 mg
Medroxiprogesteronacetat	5 mg

Hjälpämne med känd effekt

1 mg/2,5 mg tablett: 78,9 mg laktos (som monohydrat).
1 mg/5 mg tablett: 76,5 mg laktos (som monohydrat).
2 mg/5 mg tablett: 75,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig lista över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, plan tablett med fasad kant, diameter 7 mm, märkt på ena sidan med 1+2,5, 1+5 respektive 2+5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor med intakt uterus mer än tre 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 och 5.1).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Indivina är en kontinuerlig kombinerad HRT-behandling, där östrogen och gestagen ges dagligen utan uppehåll.

Dosering

En tablett dagligen peroralt utan tablettfria intervall. Tabletten bör tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Som begynnelsesdos rekommenderas Indivina 1 mg/2,5 mg. Beroende på det kliniska svaret kan dosen sedan anpassas efter individuella behov.

Vanligtvis är 2,5 mg medroxiprogesteronacetat (MPA) tillräckligt för att förhindra genombrottsblödning. Om genombrottsblödning uppstår och kvarstår, och endometrieabnormitet har uteslutits, kan dosen höjas till 5 mg (Indivina 1 mg/5 mg).

Om 1 mg estradiolvalerat (E₂V) inte är tillräckligt för att lindra östrogenbristsymtom, kan dosen ökas till 2 mg (Indivina 2 mg/5 mg).

Hos kvinnor med amenorré som inte får HRT eller hos kvinnor som övergår från annan kontinuerlig kombinerad hormonsättningsprodukt, kan behandlingen med Indivina starta vilken dag som helst. Kvinnor som övergår från cyklisk HRT bör starta behandlingen med Indivina en vecka efter att föregående tablettcykel avslutats.

Östrogenets effekt på bentäthet är dosberoende och därför kan effekten av 1 mg E₂V vara sämre än av 2 mg (se avsnitt 5.1).

Om patienten glömmer att ta en tablett ska den glömda tabletten hoppas över. En glömd tablett kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

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

4.3 Kontraindikationer

- 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 (VTE) (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 livskvaliten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året. 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 i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Indivina:

- 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
- otoskleros
- angioödem (ärftligt/förvärvat).

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 karcinom

- 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 behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller som behandlats med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

- En randomiserad placebokontrollerad studie, the 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 kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 (1-4) år (se även 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. Observationella studier har oftast rapporterat en liten ökning av risken för att få diagnosen bröstcancer som är lägre än hos kvinnor som kombinationsbehandlats med östrogen-gestagen (se även 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 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck 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).

Kranskärslssjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunna påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslssjukdom 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.
- 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. Fritt T4 och T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner 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 hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

- Kloasma kan ibland inträffa, speciellt hos kvinnor med en historia av chloasma gravidarum. Kvinnor med anlag för att utveckla kloasma ska minimera exponering för solljus eller ultraviolettstrålning under 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)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, 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 eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 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, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin 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 iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se avsnitt 4.5.

Hjälpämne

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

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 enzymer. 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 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 och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom kombinerade hormonella preventivmedel.

Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin 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 iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Indivina är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Indivina ska behandlingen avbrytas omgående. Data från ett begränsat antal graviditeter tyder på skadliga effekter av medroxiprogesteronacetat på fostrets könsdifferentiering. 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 och andra gestagener, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Indivina är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen under Indivina-behandling i kliniska studier var bröstömhet, vilken förekom hos 10,6% av behandlade kvinnor.

Biverkningar associerade med HRT-behandling är presenterade enligt organsystemklass i tabellen nedan.

Organsystems grupp	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Godartad bröstcancer, godartad endometrieccancer		Uterina fibroider

Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion		Försämring av angioödem (ärfligt och förvärvat)
Metabolism och nutrition	Ödem, viktökning, viktninsking	Ökad aptit, hyperkolesterolem i ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet, letargi	Ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentration förmåga, förändringar i sexualdrift och humör, eufori ¹ , agitation ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Migrän, parestesi, tremor ¹		
Ögon		Försämrad syn, torra ögon ¹	Överkänslighet mot kontakt-linser	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärll	Värmevallningar	Hypertoni ¹ , yttlig flebit ¹ , purpura ¹	Venös tromboembolism (dvs djup ventrombos i ben eller bäcken och lungembolism) ²	Cerebrala ischemiska händelser
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ¹ , rinit ¹		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, magkramper, flatulens	Förstoppning, dyspepsi ¹ , diarré ¹ , rektala besvär ¹		Magsmärtor, Uppblåsthet (uppsvälld buk)
Lever och gallvägar			Förändringar i leverfunktion och gallflöde	Kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad		Acne, alopecia, torr hud, nagelbesvär ¹ , hudknutor ¹ , hirsutism ¹ , erythema nodosum, urtikaria	Hudutslag	Eksem
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ledbesvär, muskelkramper		
Njuror och urinvägar		Ökad miktionsfrekvens/urinrängningar, urininkontinens ¹		

		cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta/spänning i bröstet, oregelbunden vaginalblödning eller stänklödning, flytningar, sjukdom i vulva/vagina, menstruationsrubbningar	Bröstförstoring, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi, sjukdomar i livmodern ¹	Dysmenorré, premenstruelltliknande syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ökad svettning	Trötthet, onormala laboratorietest ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensasyndrom 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 i association med behandling med östrogen/ gestagen:

- hjärtinfarkt
- sjukdom i gallblåsan
- hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, *erytema multiforme*
- sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
- pankreatit (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 använde 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 1000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	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
*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 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Riskkvot & (95 % CI)	Ytterligare fall per 1000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Konjugerade östrogener + 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 endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer 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 endometriecancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer 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 endometriecancer (Relativ Risk på 1.0 (0.8-1.2)).

Risk för 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 diagnostiseras 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 4.4). 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)
CI = konfidensintervall			

*Studie på kvinnor utan livmoder

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 placebogruppen 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av östrogen kan ge illamående, huvudvärk och vaginalblödningar. Ett stort antal fallrapporter beskrivande små barns intag av höga doser östrogeninnehållande orala antikonceptionsmedel, indikerar att allvarlig skada ej uppträder. Behandlingen vid överdosering av östrogen är symtomatisk. Höga doser MPA som används vid cancerbehandling har inte lett till allvarliga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan. Gestagener i kombination med östrogen,
ATC-kod: G03FA12.

Den aktiva substansen, syntetiskt 17 β -estradiol, 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 ooforektomi.

MPA (medroxiprogesteronacetat) är ett derivat av det naturliga progesteronet 17-alfa-hydroxi-6-metylprogesteron. MPA binder till progesteronspecifika receptorer och stimulerar endometriets omvandling från proliferativt till sekretoriskt endometrium.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och – cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar, men tar inte helt bort, den östrogeninducerande 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.
- Amenorré sågs hos 91% respektive 80% av kvinnorna efter 10-12 månaders behandling med 1 mg estradiolvalerat respektive 2 mg estradiolvalerat. Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos 41% av kvinnorna med kombinationen med 1 mg estradiolvalerat och 51% av kvinnorna med 2 mg estradiolvalerat under de första tre månaderna och av 9% respektive 20% under behandlingsmånaderna 10-12.

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.
- Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.
- Efter 4 års behandling med Indivina-kombinationer innehållande dosen 1 mg hade BMD i ländryggen ökat med $6,2 \pm 0,5$ % (medelvärde $\pm$ SD). 86,6 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.
- Indivina-kombinationer innehållande dosen 1 mg hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter 4 år var $2,9 \pm 0,4$ % (medelvärde $\pm$ SD) i lårbenshalsen. 80,4% av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen.
- Efter 4 års behandling med Indivina-kombinationer innehållande dosen 2 mg hade BMD i ländryggen ökat med $7,4 \pm 0,4$ % (medelvärde $\pm$ SD). 95,8 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.
- Indivina-kombinationer innehållande dosen 2 mg hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter 4 år var $2,9 \pm 0,4$ % (medelvärde $\pm$ SD) i lårbenshalsen. 72,3 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i höften under behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat från mag-tarmkanalen och hydrolyseras snabbt av esteraser till estradiol. Hos postmenopausala kvinnor i åldern 50-65 år uppnåddes maximal koncentration av estradiol i serum ($C_{\max}$) inom 4 till 6 timmar efter upprepade dosering med 1 mg eller 2 mg estradiolvalerat. Efter en dos på 1 mg var $C_{\max}$ cirka 166 pmol/l, minimal koncentration ($C_{\min}$) cirka 101 pmol/l och medelkoncentrationen (C_{medel}) cirka 123 pmol/l. För en dos på 2 mg var $C_{\max}$ 308 pmol/l, $C_{\min}$ 171 pmol/l och C_{medel} 228 pmol/l. Jämförbara estradiolkoncentrationer observerades hos kvinnor över 65 år.

Cirkulerande estradiol binder till plasmaproteiner, i synnerhet till SHBG och serumalbumin. Estradiol genomgår omfattande biotransformering. Dess metaboliter utsöndras med urinen som glukuronid- och sulfatkonjugater tillsammans med en liten andel oförändrat estradiol. Förutom utsöndring via urinen genomgår östrogenmetaboliterna enterohepatisk cirkulation. Endast en liten del av dosen utsöndras i feces.

På grund av låg löslighet är absorptionen av oralt MPA låg och uppvisar en stor individuell variation. MPA genomgår praktiskt taget ingen första-passage-metabolism. Efter upprepad dosering med 2,5 mg eller 5 mg MPA till kvinnor i åldern 50-65 år, uppnåddes maximal serumkoncentration inom mindre än två timmar. Efter en dos på 2,5 mg var C_{max} cirka 0,37 ng/ml, C_{min} cirka 0,05 ng/ml och C_{medel} cirka 0,11 ng/ml. Efter en dos på 5 mg var C_{max} cirka 0,64 ng/ml, C_{min} cirka 0,12 ng/ml och C_{medel} cirka 0,21 ng/ml. Jämförbara MPA-koncentrationer observerades hos kvinnor över 65 år.

MPA binds till mer än 90% till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Halveringstiden för peroralt MPA är cirka 24 timmar. MPA genomgår omfattande metabolism i levern genom hydroxylering och konjugering och utsöndras via urin och galla. Metabolismen är ofullständigt utredd och metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med estradiol och MPA har visat förväntade östrogen- och gestageneffekter. I reproduktionstoxikologiska studier har biverkningar observerats med båda substanserna. Estradiol visade i huvudsak embryotoxiska effekter och inducerade feminisering hos manliga foster. Medroxiprogesteron visade embryotoxiska effekter och inducerade anti-androgena effekter hos manliga foster och maskulinisering hos kvinnliga foster. Relevansen av dessa data för exponering hos människa är okänd (se avsnitt 4.6). I övrigt är toxicitetsprofilen för estradiolvalerat och medroxiprogesteronacetat väl känd och innebär inga särskilda hälsorisker hos människa utöver de som nämnts i andra delar av produktresumén och som gäller för hormonell substitutionsbehandling i allmänhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 83 mg, 80,5 mg respektive 79,5 mg, majsstärkelse, gelatin, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-blister.

Förpackningar om 1 x 28 tabletter och 3 x 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivina tabletter 1 mg/2,5 mg	15396
Indivina tabletter 1 mg/5 mg	15397
Indivina tabletter 2 mg/5 mg	15399

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-12-10
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-12-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-22