

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Østradiolvalerat	1 mg
Medroksyprogesteronacetat	2,5 mg

En Indivina 1 mg/5 mg tablett inneholder:

Østradiolvalerat	1 mg
Medroksyprogesteronacetat	5 mg

En Indivina 2 mg/5 mg tablett inneholder:

Østradiolvalerat	2 mg
Medroksyprogesteronacetat	5 mg

Hjelpestoff med kjent effekt

1 mg/2,5 mg tablett: 78,9 mg laktose (som monohydrat).

1 mg/5 mg tablett: 76,5 mg laktose (som monohydrat).

2 mg/5 mg tablett: 75,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett. Hvite, runde og flate tabletter med skrå kant. Diameter på 7 mm og preget med kode på den ene siden – henholdsvis 1+2,5, 1+5 og 2+5.
Reseptpliktig, gruppe C.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonsubstitusjonsbehandling av symptomer relatert til østrogenmangel hos kvinner med intakt uterus mer enn tre år etter menopausen.

Annenlinje behandling ved osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med behandling av kvinner over 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Indivina er et kontinuerlig, kombinert hormonsubstitusjonsbehandlings -regime (HRT) hvor østrogen og progestogen blir administrert hver dag uten opphold.

Dosering

1 tablett daglig uten tablettfritt intervall. Tablettene bør tas omtrent på samme tid hver dag.

Det anbefales å starte behandlingen med Indivina 1 mg/2,5 mg. Avhengig av den kliniske responsen på behandlingen kan dosen deretter justeres etter individuelle behov. 2,5 mg medroksyprogesteronacetat er vanligvis tilstrekkelig til å forhindre gjennombruddsblødninger. Hvis gjennombruddsblødninger inntreffer og vedvarer, og endometrieabnormalitet er utelukket, kan dosen økes til 5 mg (Indivina 1 mg/5 mg).

Hvis 1 mg østradiolvalerat ikke er tilstrekkelig for å lindre symptomene på østrogenmangel, kan dosen økes til 2 mg (Indivina 2 mg/5 mg).

Kvinner med amenoré som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling eller kvinner som skifter til Indivina fra et annet kontinuerlig, kombinert HRT-produkt, kan begynne behandlingen når som helst. Kvinner som skifter til Indivina fra et syklisk substitusjonsregime, skal starte behandlingen 1 uke etter at syklusen er fullført.

Effekten av østrogen på bentetthet er doseavhengig, og effekten ved 1 mg østradiolvalerat kan derfor være mindre enn ved 2 mg (se pkt. 5.1).

Dersom pasienten har glemt en tablett, bør den glemte tabletten kastes. Ved å glemme doser kan sannsynligheten for gjennombruddsblødninger og sporblødninger økes.

Ved start og vedlikehold av behandling for postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose og korteste behandlingstid benyttes (se også pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, mistenkt eller tidligere brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige svulster (for eksempel endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller aktiv venøs tromboemboli dyp venetrombose, lungeemboli.
- Kjente trombofile lidelser (f.eks. protein C-, protein S-, eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig gjennomgått arteriell tromboembolisk sykdom (f. eks. angina pectoris, myokardielt infarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom så lenge verdiene fra leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer bør hormonsubstitusjonsbehandling kun initieres ved symptomer som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfeller bør det foretas en grundig vurdering av nytte og risiko minst én gang årlig, og behandlingen bør kun fortsette så lenge fordelene oppveier risikoen.

Det finnes begrenset materiale vedrørende risiko assosiert med bruk av hormonsubstitusjonsbehandling ved prematur menopause. Grunnet lav absolutt risiko hos yngre kvinner, kan nytte/risikobalansen imidlertid være mer fordelaktig hos disse kvinnene enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før hormonell substitusjonsbehandling startes eller gjenopptas, bør det foretas grundig anamnese (både for pasient og familie). På grunnlag av denne bør det gjennomføres en fysisk undersøkelse (inkl. bekken og bryst) med hensyn på forsiktighetsregler og kontraindikasjoner.

Under behandlingen anbefales regelmessige kontroller med intervaller og omfang tilpasset den enkelte kvinnes behov. Kvinner skal informeres om hvilke type endringer i brystene som skal rapporteres til lege (se ”Brystkreft” nedenfor). Brystundersøkelser, inkludert egnet screeningmetode, f.eks. mammografi, bør utføres i overensstemmelse med nåværende godkjent screening-praksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Situasjoner som krever nøye kontroll

Pasientene bør følges nøye dersom de har, eller har hatt, følgende tilstander og/eller at tilstandene har blitt forverret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det bør tas med i betraktning at disse tilstandene kan, i sjeldne tilfeller, komme tilbake eller forverres under behandling med Indivina, spesielt gjelder dette:

- Leiomyom (myoma uteri) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f. eks. førstegrads arvelighet for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f. eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulær komplikasjon
- Gallesten
- Migræne eller (alvorlig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose
- Angioødem (arvelig/ervert)

Situasjoner som krever øyeblikkelig seponering

Behandlingen må opphøre dersom en kontraindikasjon oppdages og ved følgende tilstander:

- Gulsott eller nedsatt leverfunksjon
- Signifikant økning i blodtrykk
- Ny forekomst av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og kreft

- Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og endometriekreft økt når østrogen administreres alene over lengre perioder. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen monoterapi varierer fra 2 til 12 ganger sammenlignet med ikke-brukere, avhengig av behandlingens varighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter behandlingsstans kan risikoen forbli forhøyet i minst 10 år.
- Tilleggsbehandling med et syklisk progestogen i minst 12 dager per måned/28 dager syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen/progestogen-terapi hos ikke-hysterektomerte kvinner forhindrer den økte risikoen assosiert med hormonsubstitusjonsbehandling i form av østrogen monoterapi.
- Gjennombruddsblødninger og sporblødning kan opptre i løpet av de første månedene av behandlingen. Dersom gjennombruddsblødninger og sporblødninger opptrer etter en tids behandling, eller fortsetter etter at behandlingen er seponert, bør årsaken undersøkes nærmere. Dette kan omfatte endometriell biopsi for å utelukke endometriell malignitet.

Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinasjonsbehandling med østrogen-progestogen:

Den randomiserte, placebokontrollerte studien ”The Women’s Health Initiative study” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for

brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/progestogen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene:

WHI-studien viste ingen økning i risiko for brystkreft i hysterektomerte kvinner som bruker østrogen alene som hormonsubstitusjonsbehandling. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft som er lavere enn hos brukere av østrogen-progestogenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

Hormonsubstitusjonsbehandling, spesielt kombinert østrogen-progestogen-behandling, øker tettheten av brystvevet på mammografibilder, noe som kan vanskeliggjøre den radiologiske diagnostikk av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet. Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

- Hormonsubstitusjonsbehandling er forbundet med en 1,3-3 ganger økning i risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av slike hendelser er mer sannsynlig det første året av behandling enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med tidligere VTE eller kjente trombofile lidelser har økt risiko for VTE. Hormonsubstitusjonsbehandling kan øke denne risikoen ytterligere og er derfor kontraindisert hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.3).
- Generelle kjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogener, høyere alder, større kirurgiske inngrep, forlenget immobilisering, fedme ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet/post partum, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ikke enighet om hvorvidt åreknuter spiller en rolle i forbindelse med VTE.
Som for alle postoperative pasienter skal profylaktiske forholdsregler vurderes for å unngå VTE i etterkant av kirurgi. Dersom planlagt kirurgi vil resultere i forlenget immobilisering, er det anbefalt å midlertidig stanse hormonsubstitusjonsbehandling 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullt mobilisert.
- Hos kvinner uten tidligere VTE, men med foreldre, søsken eller barn som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter nøye veiledning med hensyn til begrensninger (kun en andel av trombofile defekter avdekkes ved screening). Hvis en trombofil defekt blir oppdaget som segregeres med trombose hos familiemedlemmer eller defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-mangel, eller en kombinasjon av defekter) er hormonsubstitusjonsbehandling kontraindisert.
- Hos kvinner som allerede står på kronisk behandling med antikoagulantia er grundig vurdering av nytte/risiko nødvendig før administrering av hormonsubstitusjonsbehandling.
- Dersom VTE utvikles etter nylig igangsatt behandling bør legemidlet seponeres. Pasienter skal informeres om straks å kontakte sin lege dersom de oppdager potensielle symptomer på tromboemboli (f. eks. smertefulle hevelser i benene, plutselig smerte i brystet, dyspné).

Koronararteriesykdom (Coronary artery disease = CAD)

- Randomiserte kontrollerte studier viser ingen tegn på beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD ved hormonsubstitusjonsbehandling med kombinerte østrogen/progestogen-preparater eller østrogen alene.

Kombinert østrogen/progestogen-behandling

Den relative risikoen for CAD ved bruk av hormonsubstitusjonsbehandling med østrogen og progestogen er noe økt. Ved baseline er den absolutte risikoen for CAD sterkt avhengig av alder. Antall nye tilfeller av CAD grunnet bruk av østrogen/progestogen er svært lavt hos friske kvinner nær overgangsalderen, men risikoen øker med økende alder.

Østrogen monoterapi

Data fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier har ikke vist økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner som bruker østrogen alene.

Iskemisk slag

Kombinert østrogen/progestogen-behandling og østrogen monoterapier er assosiert med opp til 1,5 ganger høyere risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres verken med alder eller tid etter menopause. Ved baseline er imidlertid risikoen for slag sterkt avhengig av alder. Samlet risiko for slag hos kvinner som bruker hormonsubstitusjonsbehandling vil dermed øke med økende alder (se pkt. 4.8).

Andre forhold

- Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med redusert hjerte- eller nyrefunksjon må derfor følges nøye. Pasienter med terminal nyresykdom bør følges nøye da det kan forventes at plasmanivåene av virkestoffene i Indivina vil øke.
- Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi skal følges nøye under østrogensubstitusjons- eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det ved østrogenbehandling i slike tilfeller er rapportert noen sjeldne tilfeller av kraftig økning i plasmatriglyserider som fører til pankreatitt.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.
- Østrogen øker mengden tyroïdbindende globulin (TBG) og fører til økte nivåer av sirkulerende tyroïdhormoner (måles ved å bestemme mengden proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (ved kolonne- eller radioimmunoassay) eller T3-nivåer (ved radioimmunoassay). Nedsatt T3-resinopptak gjenspeiler forhøyet TBG. Konsentrasjoner av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindingsproteiner kan være forhøyet i serum, f. eks. kortikosteroidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG), som fører til økning av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnssteroider. Frie eller biologiske aktive hormonkonsentrasjoner er uendrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøyet (angiotensinogen/renin-substrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Kloasma kan forekomme, spesielt hos kvinner med tidligere chloasma gravidarum. Kvinner med tendens til å utvikle kloasma bør minimere soleksponering eller ultrafiolett stråling mens HRT brukes.
- Hormonsubstitusjonsbehandling forbedrer ikke kognitiv funksjon. Noen resultater viser økt risiko for mulig demens hos kvinner som begynner med kontinuerlig kombinasjonsbehandling eller østrogen monoterapi etter fylte 65 år.

Økninger i ALAT

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, ble økninger i ALAT over 5 ganger øvre grense for normalverdi (ULN) signifikant hyppigere rapportert hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Det ble også observert økning av ALAT hos kvinner som ble behandlet med glekaprevir/pibrentasvir og som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogener enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en tilsvarende grad av ALAT-økninger som for kvinner som ikke brukte østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som brukte disse andre østrogenene oppfordres det likevel til å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glekaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Hjelpestoff

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av østrogen og progestogen kan økes ved samtidig bruk av stoffer som er kjent for å indusere enzymer som deltar i metabolisme av legemidler, spesielt i forhold til cytokrom P450-enzymen, slike som antikonvulsiva (f. eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f. eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir og nelfinavir viser, på tross av at de er kjent som sterke inhibitorer, induserende egenskaper når de anvendes sammen med steroidhormoner. Når disse legemidlene administreres sammen med kjønnsormoner, kan mange kombinasjoner av hiv-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av østrogen. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevant i noen tilfeller.

Derfor bør forskrivningsinformasjonen for samtidig medisinerings inkludert hiv/HCV antivirale midler konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og eventuelle relaterte anbefalinger.

Naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Perikum/Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogen og progestogen.

En økt metabolisme av østrogen og progestogen kan klinisk føre til nedsatt effekt og forandringer i blødningsprofilen fra livmoren.

Effekt av hormonsubstitusjonsbehandling med østrogen på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen, har vist å redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin signifikant ved samtidig administrering på grunn av induksjon av lamotriginglukuronidering. Dette kan redusere anfallskontrollen. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonsubstitusjonsbehandling og lamotrigin ikke er undersøkt, er det forventet at en lignende interaksjon eksisterer, noe som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene samtidig.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med HCV-kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, ble økning av ALAT større enn 5 ganger ULN signifikant hyppigere rapportert hos kvinner som brukte legemidler som inneholder etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogen enn etinyløstradiol, slik som østradiol, hadde en tilsvarende grad av økning av ALAT som kvinner som ikke brukte østrogen. På grunn av det begrensede antallet kvinner som brukte disse andre østrogenene oppfordres det likevel til å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Indivina skal ikke brukes under graviditet. Hvis graviditet oppstår under behandling, skal Indivina straks seponeres. Det foreligger ingen kliniske data fra gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Resultater fra de fleste epidemiologiske studier hvor fosteret utilsiktet har blitt eksponert for kombinasjoner av østrogen og progestogen, har hittil ikke vist tegn til teratogen eller fostertoksisk effekt.

Amming

Indivina skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Indivina har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen som har vært rapportert i kliniske studier med Indivina er brystspenning som opptrer hos 10,6 % av brukerne.

Bivirkninger som er forbundet med behandling med HRT er presentert etter organklassesystem nedenfor:

Organklasse-system	Vanlige bivirkninger ≥ 1/100 < 1/10	Mindre vanlige bivirkninger ≥ 1/1000 < 1/100	Sjeldne bivirkninger ≥ 1/10 000 < 1/1000	Bivirkninger rapportert etter markedsføring med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		Benign brystneoplasi, benign endometrial neoplasi		Uterusmyomer
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitetsreaksjon		Forverring av angioødem (arvelig og ervervet)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ødemer, vektøkning, vektreduksjon	Økt appetitt, hyperkolesterolemi ¹		
Psykiatriske lidelser	Depresjon, nervøsitet, letargi	Angst, insomni, apati, følelsesmessig labilitet, konsentrasjonsvaner, endringer i humør eller libido, eufori ¹ , rastløshet ¹		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Migrene, parestesi, tremor ¹		
Øyesykdommer		Synshemming, tørre øyne	Intoleranse mot kontaktlinser	
Hjertesykdommer		Hjertebank		
Karsykdommer	Hetetokter	Hypertensjon ¹ , overfladisk flebitt, purpura ¹	Venøs tromboembolisme (f.eks. dyp venetrombose i ben eller bekken og pulmonal embolisme) ²	Cerebral iskemisk hendelse
Sykdommer i respirasjonsorgan		Dyspné ¹ , rhinitt ¹		

er, thorax og mediastinum				
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, magekramper, flatulens	Konstipasjon, dyspepsi ¹ , diaré ¹ , rektale lidelser ¹		Abdominale smerter, oppblåsthet (abdominal distensjon)
Sykdommer i lever og galleveier			Endringer i leverfunksjon og galledrenering	Kolestatisk ikterus
Hud- og underhuds-sykdommer		Akne, alopeci, tørr hud, negleforandringer ¹ , hudknuter ¹ , hirsutisme ¹ , pannikulitt, urtikaria	Utslett	Eksem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leddlidelser, muskelkramper		
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt vannlatingsfrekvens/-trang, urininkontinens, cystitt ¹ , misfarging av urin ¹ , hematuri ¹		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Bryst-smerter/ømhet, gjennombruddsblødning eller spotting, vaginal sekresjon, lidelser i vulva/vagina, menstruasjonsforstyrrelser	Brystforstørrelse, brystømhet, endometriell hyperplasi, uterine lidelser ¹	Dysmenoré, premenstruelt-liknende syndrom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Økt svetting	Fatigue, avvikende laboratorietester ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensa-liknende syndrom ¹ , generell uvelhet ¹		

¹ har blitt rapportert i enkelttilfeller i kliniske studier. Grunnet liten studiepopulasjon (n = 611) kan det på grunnlag av disse resultatene ikke fastslås om hendelsene er mindre vanlige eller sjeldne.

² se avsnitt 4.3 og 4.4.

Andre bivirkninger som er rapportert i forbindelse med østrogen/progestogen-behandling:

- Sykdom i galleblære
- Myokardialt infarkt
- Hud- og underhudssykdommer: kloasma, erythema multiforme
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4)
- Pankreatitt (se pkt. 4.4)

Brystkreft risiko

- Det er rapportert opp til 2 ganger økt risiko for at brystkreft diagnostiseres hos kvinner som bruker kombinert østrogen/progestogen-terapi i mer enn 5 år.
- Den økte risikoen hos pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater.
- Risikonivået er avhengig av behandlingens varighet (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen-progestogen			
50	13,3	1,6	8,0
<i>*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²) Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.</i>			

Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-års periode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
Østrogen med HRT alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-progestogen			
50	26,6	1,8	20,8
<i>*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²) Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.</i>			

US WHI-studiene – Estimert relativ risiko for brystkreft etter 5 års bruk

Alder (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Risikoforhold og 95 %KI	Tilleggstilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte hormonsubstitusjonsbehandling (95 % KI)
Kun østrogen*			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)**
Kombinert østrogen*/progestogen ***			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* konjugerte, ekvine østrogener (CEE)

** WHI-studien for kvinner uten uterus, viste ikke økt risiko for brystkreft.

*** Når analysen var begrenset til kvinner som ikke hadde brukt hormonsubstitusjonsbehandling forut for studien var det ingen synlig økt risiko under behandlingens 5 første år. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos kvinner som ikke brukte hormonsubstitusjonsbehandling.

KI = konfidensintervall

Risiko for endometriekreft

Postmenopausale kvinner med intakt uterus

Endometriekreft diagnostiseres hos ca. 5 av 1000 hos kvinner med intakt uterus som ikke får hormonsubstitusjonsbehandling. Hos kvinner med intakt uterus er bruk av hormonsubstitusjonsbehandling i form av østrogen monoterapi ikke anbefalt på grunn av økt risiko for endometriekreft (se pkt. 4.4). Avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose, varierte økningen i risiko for endometriekreft i epidemiologiske studier. Det er rapportert mellom 5 og 55 diagnostiserte tilleggstilfeller per 1000 kvinner mellom 50 og 65 år som kun brukte østrogen. Tilførsel av progestogen til monoterapi med østrogen i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I MWS-studien ble det vist at 5 års bruk av kombinasjonsbehandling (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometriekreft (risikoforhold 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen/progestogen-hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års -periode, vil omtrent i 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

Hormonsubstitusjonsbehandling er forbundet med en 1,3-3 ganger økning i risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungemboli. Forekomsten av slike hendelser er mest sannsynlig det første året av behandling (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene presenteres her:

WHI Studiene – Estimert relativ risiko for VTE ved 5 års bruk

Alder (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko (95 % KI)	Tilleggstilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte hormonsubstitusjons-behandling (95% KI)
Oral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral østrogen/progestogen-kombinasjon			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Studie i kvinner uten uterus

KI = konfidensintervall

Risiko for koronararteriesykdom

- Risikoen for koronararteriesykdom er noe forhøyet hos brukere av kombinert østrogen/progestogen-behandling over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

- Østrogen monoterapi og kombinert østrogen/progestogen-behandling er assosiert med opp til 1,5 ganger høyere relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av hormonsubstitusjonsbehandling.
- Den relative risikoen er verken avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men siden risikoen ved baseline er sterkt avhengig av alder vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker hormonsubstitusjonsbehandling øke med økende alder (se pkt. 4.4).

Kombinerte WHI studier – Estimer relativ risiko for slag ved 5 års bruk*

Alder (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Risikoforhold og 95 % KI	Tilleggstilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte hormonsubstitusjonsbehandling (95 % KI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

**ingen differensiering ble gjort mellom iskemisk og hemoragisk slag og tallene gjelder for både hormonsubstitusjonsbehandling med østrogen aleine og kombinert østrogen/progestogen.*

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose av østrogen kan forårsake kvalme, hodepine og blødninger fra livmor. Det er flere rapporter på at barn som ved uhell har inntatt høye doser av østrogen i orale kontraseptiva ikke er påført alvorlige skader. Behandling av østrogenoverdose er symptomatisk. Høye doser medroksyprogesteronacetat brukes i kreftbehandling, og det er ikke rapportert alvorlige bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, kombinasjoner, ATC kode: G03FA12.

Den aktive substansen, syntetisk 17 β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med human endogent østradiol. Det erstatter tapet av østrogenproduksjonen hos menopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer. Østrogen forebygger tap av benmasse som følge av menopause eller ovariectomi. De farmakologiske effektene av østradiol medieres gjennom spesifikke østrogenreseptorer i målvev. Steroid-reseptor-komplekset bindes til cellenes DNA og stimulerer syntesen av spesifikke proteiner.

Medroksyprogesteronacetat er et derivat av et naturlig humant progesteron 17- α -hydroksy-6-metylprogesteron. Medroksyprogesteronacetat bindes til progestinspesifikke reseptorer og virker på endometriet ved å konvertere den proliferative fase til den sekretoriske fase.

Østradiol fremmer vekst av endometriet, og monoterapi med østrogen øker risikoen for endometriehyperplasi og -cancer. Tilførsel av medroksyprogesteronacetat reduserer i høy grad den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos kvinner med intakt uterus.

Kliniske utprøvinger

Lindring av symptomer ved østrogenmangel og blødningsmønstre

Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første få behandlingsukene. Amenoré ble sett hos 91 % av kvinnene som fikk 1 mg østradiolvalerat og hos 80 % av kvinnene som fikk 2 mg østradiolvalerat etter 10-12 måneders behandling.

Uregelmessige blødninger og/eller sporblødninger ble observert hos 41 % av kvinnene som fikk 1 mg østradiolvalerat og 51 % av kvinnene som fikk 2 mg østradiolvalerat i løpet av de første tre månedene av behandlingen og hos 9 % av kvinnene som fikk 1 mg østradiolvalerat og hos 20 % av kvinnene som fikk 2 mg østradiolvalerat i løpet av 10-12 måneders behandling.

Forebygging av osteoporose

- Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med økt benomsättning og tap av benmasse.
- Effekten av østrogener på benmineraltettheten (Bone mineral density = BMD) er doseavhengig. Forebyggelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen pågår. Etter avbrutt hormonsubstitusjonsbehandling tapes benmasse med samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.
- Resultater fra WHI-studien og metaanalyser viser at nåværende bruk av hormonsubstitusjonsbehandling, alene eller i kombinasjon med et progestogen, gitt til hovedsakelig friske kvinner, reduserer risikoen for frakturer i hofte, ryggrad og andre osteoporotiske frakturer. Hormonsubstitusjonsbehandling kan også forebygge frakturer hos kvinner med lav bentetthet og/eller manifest osteoporose, men dette er ikke tilstrekkelig bevist.

Indivinkombinasjonenes effekter på BMD er studert i en klinisk studie med 419 postmenopausale kvinner. Etter 4 år med studier kunne man se at behandling med kombinasjonene som inneholdt 1 mg resulterte i en gjennomsnittlig økning i BMD på $6,2 \pm 0,5$ % (SE) i lumbalvirvlene og $2,9 \pm 0,4$ % i lårhalsen. Med 2 mg dose var økningen på henholdsvis $7,4 \pm 0,4$ % og $2,9 \pm 0,4$ %. Hos kvinner med lav BMD (BMD T < -1) var dosene like effektive og økningen var mer uttalt for begge dosnivåene. Hos disse kvinnene var økningen med 1 mg dose $7,7 \pm 0,6$ % i lumbalvirvlene, og $3,8 \pm 0,6$ % i lårhalsen. De respektive økningene med 2 mg dosene var $7,3 \pm 0,6$ % og $3,5 \pm 0,8$ %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon absorberes østrogenvalerat fra mage-tarm-kanalen og hydrolyseres raskt til østradiol av esteraser. Hos postmenopausale kvinner i alderen 50-65 år, oppnås maksimumskonsentrasjonen av østradiol i serum ($C_{\max}$) i løpet av 4-6 timer etter gjentatte doser på 1 mg eller 2 mg østradiolvalerat. Etter doser på 1 mg var $C_{\max}$ ca. 166 pmol/l, minimumskonsentrasjonen ($C_{\min}$) ca. 101 pmol/l og gjennomsnittskonsentrasjonen (C_{middel}) ca. 123 pmol/l. Etter dose på 2 mg var $C_{\max}$ 308 pmol/l, $C_{\min}$ 171 pmol/l og C_{middel} 228 pmol/l. Sammenlignbare østradiolkonsentrasjoner ble observert for kvinner over 65 år.

Sirkulerende østradiol er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til kjønns-hormonbindende globulin (sex hormone binding globulin = SHBG) og serum albumin. Østradiol gjennomgår omfattende biotransformasjon. Metabolittene utskilles i urin som glukuronider og sulfatkonjugater sammen med en liten mengde uforandret østradiol. I tillegg til utskillelsen i urinen foregår det enterohepatisk reabsorpsjon av østrogenmetabolitter. Kun en liten mengde av dosen utskilles i feces.

Etter peroral administrasjon absorberes medroksyprogesteronacetat kun i liten grad på grunn av lav oppløselighet, og det er store individuelle variasjoner. Det er så å si ingen first-pass-metabolisme. Etter gjentatte doseringer av 2,5 mg eller 5 mg medroksyprogesteronacetat hos kvinner i alderen 50-65 år, oppnås en maksimumskonsentrasjon på mindre enn 2 timer. Etter doser på 2,5 mg var $C_{\max}$ ca. 0,37 ng/ml, $C_{\min}$ ca. 0,05 ng/ml og C_{middel} ca. 0,11 ng/ml. Etter doser på 5 mg var $C_{\max}$ ca. 0,64 ng/ml, $C_{\min}$ ca. 0,12 ng/ml og C_{middel} ca. 0,21 ng/ml. Sammenlignbare medroksyprogesteronacetat-konsentrasjoner er observert hos kvinner over 65 år.

Over 90 % av medroksyprogesteronacetat er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Eliminasjonshalveringstiden av peroralt medroksyprogesteronacetat er ca. 24 timer. Medroksyprogesteronacetat gjennomgår omfattende metabolisme i leveren via hydroksylering og konjugering og utskilles i urin og galle. Metabolismen er dårlig dokumentert, og den farmakologiske aktiviteten til metabolittene er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med østradiol og medroksyprogesteronacetat har vist forventede østrogene og gestagene effekter. Det foreligger ingen ytterligere relevante prekliniske data til reseptutstederen enn de som allerede er nevnt i andre avsnitt i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat, maissstivelse, gelatin, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Indre emballasje: PVC/PVDC/Al-blistre.

Ytre emballasje: Blisterpakningene er pakket i pappesker.

Pakningsstørrelser: 1 x 28 tabletter og 3 x 28 tabletter.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ubrukt legemiddel eller avfall skal kastes i samsvar med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
P.O. Box 65
FIN-02101 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/2,5 mg: 99-5820

1 mg/5 mg: 99-5821

2 mg/5 mg: 99-5823

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 10. desember 2009

10. OPPDATERINGSDATO

27.07.2023