

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Indivina 1 mg/2,5 mg tabletit

Indivina 1 mg/5 mg tabletit

Indivina 2 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Indivina 1 mg/2,5 mg tabletti sisältää:

Estradiolivaleraatti	1 mg
Medroksiprogesteroniasetaatti	2,5 mg

Indivina 1 mg/5 mg tabletti sisältää:

Estradiolivaleraatti	1 mg
Medroksiprogesteroniasetaatti	5 mg

Indivina 2 mg/5 mg tabletti sisältää:

Estradiolivaleraatti	2 mg
Medroksiprogesteroniasetaatti	5 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 mg/2,5 mg tabletti: 78,9 mg laktoosia (monohydraattina).

1 mg/5 mg tabletti: 76,5 mg laktoosia (monohydraattina).

2 mg/5 mg tabletti: 75,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, viistoreunainen, halkaisija 7 mm, tasainen tabletti, koodimerkintä toisella puolella: 1+2,5, 1+5 tai 2+5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito estrogeenin puutoksen aiheuttamiin oireisiin naisilla, joilla on kohtu tallella ja joiden menopaussista on kulunut enemmän kuin kolme vuotta.

Osteoporoosin ehkäisy vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon hyväksytyt lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai eivät sovi. (Katso myös kohdat 4.4 ja 5.1.).

Kokemuksia Indivinan käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vähän.

4.2 Annostus ja antotapa

Indivina on jatkuvaan hormonikorvaushoitoon tarkoitettu estrogeeniä ja progestiinia sisältävä yhdistelmävalmiste, jota annetaan päivittäin ilman taukoja.

Annostus

Yksi tabletti vuorokaudessa suun kautta ilman taukoa. Tabletti on syytä ottaa suunnilleen samaan vuorokaudenaikaan.

Hoito suositellaan aloitettavaksi Indivina 1 mg/2,5 mg tabletilla. Kliinisen hoitovasteen mukaan annostusta voidaan säätää potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Tavallisesti 2,5 mg medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) riittää estämään läpäisyvuodot. Jos jatkuvia vuotoja esiintyy ja on varmistettu, että ne eivät johdu epänormaaleista muutoksista kohdun limakalvolla, annos voidaan nostaa 5 mg:aan (Indivina 1 mg/5 mg tabletti).

Jos 1 mg estradiolivaleraattia ei ole riittävä lievittämään estrogeenin puutosoireita, annos voidaan nostaa 2 mg:aan (Indivina 2 mg/5 mg tabletti).

Hoito voidaan aloittaa milloin tahansa naisille, joilla ei ole vuotoja ja jotka eivät parhaillaan käytä mitään hormonikorvaushoitoa, tai naisille, jotka vaihtavat toisesta jatkuvasta kombinaatiohoidosta Indivinaan. Naisille, jotka siirtyvät Indivina-hoitoon jaksoittaisesta hormonikorvaushoidosta, hoito voidaan aloittaa yksi viikko viimeisen syklin lopettamisen jälkeen.

Estrogeenin vaikutus luuntiheyteen on annosvasteinen, ja sen vuoksi 1 mg:n estradiolivaleraattiansiannon teho saattaa olla pienempi kuin 2 mg:lla (ks. kohta 5.1).

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee jättää väliin. Annoksen väliin jättäminen saattaa suurentaa läpäisyvuodon ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

Postmenopausaalisten oireiden aloitus- ja ylläpito-hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt (katso myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- todetut tai epäillyt estrogeenistä riippuvaiset pahanlaatuiset kasvaimet (esim. endometriumsyöpä)
- selvittämätön vuoto genitaalialueelta
- hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- aikaisempi tai tiedossa oleva laskimon tromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- tunnettu trombofiilinen tila (esim. proteiinin C, proteiinin S tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- aktiivinen tai hiljattain todettu arteriaalinen tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- akuutti maksasairaus tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus niin kauan kuin maksan toimintakokeiden tulokset eivät ole palautuneet normaaleiksi
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hormonikorvaushoitoa tulee käyttää vain sellaisten postmenopausaalisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Molempien käyttöaiheiden kohdalla hyöty-riskisuhde on huolellisesti arvioitava vähintään vuosittain, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin siitä saatava hyöty on suurempi kuin sen riskit.

Ennenaikaisen menopaussin hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on niukasti näyttöä. Koska absoluuttinen riski on nuorilla naisilla pieni, hyöty-riskisuhde saattaa kuitenkin olla heillä edullisempi kuin iäkkäillä naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleenaloittamista selvitetään henkilökohtainen ja sukua koskeva lääketieteellinen anamneesi. Lääkärintarkastus (mukaan lukien sisäsynnyttimet ja rinnat) tulee tehdä anamneesi sekä hoidon vasta-aiheet ja varoitukset huomioiden.

Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä lääkärintarkastuksia. Seurantakäyntien väli ja tarkastuksen sisältö määräytyvät yksilöllisesti kunkin potilaan mukaan. Potilasta tulee opastaa, minkälaisista muutoksista rinnoissa pitää kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. jäljempänä kohta 'Rintasyöpä'). Potilaille tulee tehdä tarpeelliset tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset (esim. mammografia), voimassa olevan seulontakäytännön mukaisesti potilaan yksilölliset kliiniset tarpeet huomioiden.

Tarkkailua vaativat tilat

Potilaan tilaa on tarkkailtava erityisen huolellisesti, jos potilaalla on tai on ollut jokin seuraavista tautitiloista, tai jos kyseinen tila on vaikeutunut raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana. Nämä tautitilat saattavat harvinaisissa tapauksissa uusiutua tai vaikeutua Indivina-hoidon aikana, erityisesti:

- leiomyooma (kohdun lihaskasvaimet) tai endometrioosi
- tromboemolisten sairauksien riskitekijät (katso jäljempänä)
- estrogenistä riippuvaisten kasvainten riskitekijät, esim. rintasyöpä lähisukulaisella
- korkea verenpaine
- maksan toimintahäiriö (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon voi liittyä verisuonimuutoksia
- sappikivitauti
- migreeni tai (voimakas) päänsärky
- systeeminen *lupus erythematosus* (SLE/LED)
- aikaisemmin sairastettu kohdun limakalvon hyperplasia (katso jäljempänä)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi
- angioedeema (perinnöllinen tai hankinnainen).

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle ilmaantuu jokin hoidon vasta-aihe, sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toiminnan huononeminen
- merkittävä verenpaineen nousu
- uusi migreenityyppinen päänsärky
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja karsinooma

- Kohdun limakalvon hyperplasian ja karsinooman riski kasvaa, jos potilasta, jolla on kohtu tallella, hoidetaan pitkiä aikoja pelkästään estrogeenillä. Endometriumsyövän riskin on raportoitu lisääntyvän pelkkää estrogeeniä käyttävillä sitä käyttämättömiin verrattuna 2–12-kertaiseksi hoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski saattaa säilyä tavallista suurempana vähintään kymmenen vuotta.
- Jos naisella on kohtu tallella, jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito tai progestiinin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivänä kuukaudessa tai 28 vuorokauden jakson aikana ehkäisee pelkkään estrogeenihormonikorvaushoitoon liittyvän riskin lisäyksen.
- Läpäisy- ja tiputteluvuotoja saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Jos läpäisy- tai tiputteluvuoto ilmaantuu jonkin ajan kuluttua hoidon aloittamisesta tai jos se jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, vuodon syy on tutkittava. Tarvittaessa kohdun limakalvosta on otettava biopsia endometriumin maligniteetin poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

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

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

- Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Pelkkä estrogeenihoito

- WHI-tutkimuksessa ei todettu tavallista suurempaa rintasyöpäriskiä naisilla, joilta oli poistettu kohtu ja jotka käyttivät pelkkää estrogeeniä hormonikorvaushoitoon. Ei-kokeellisissa tutkimuksissa on yleensä todettu rintasyöpäriskin lisääntyneen vähän, mutta lisäys on ollut pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmiä käyttävillä (ks. kohta 4.8).

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

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivistä mammografiakuviissa, mikä saattaa heikentää rintasyövän radiologista todentamista.

Munasarjasyöpä

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

Laskimon tromboembolia

- Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).
- Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt laskimon tromboembolia tai hänellä on tunnettu trombofilinen tila, laskimon tromboemolian riski on tavallista suurempi ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä riskiä. Siksi hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Laskimon tromboemolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino (BMI > 30 kg/m²), raskaus tai synnytyksenjälkeinen aika, systeeminen *lupus erythematosus* (SLE) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta merkityksestä laskimon tromboemboliaan ei ole päästy yksimielisyyteen.
- Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on harkittava, tarvitaanko erityisiä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimon tromboemolian ehkäisemiseksi. Jos potilas joutuu olemaan pitkään liikkumatta elektiivisen leikkauksen jälkeen, hormonikorvaushoidon keskeyttäminen 4–6 viikkoa ennen leikkausta on suositeltavaa. Hoitoa ei pidä jatkaa ennen kuin potilas pystyy kunnolla liikkumaan.
- Ellei potilaan anamneesissa ole laskimon tromboemboliaa mutta hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut tromboosi nuorena, seulontaa voidaan tarjota, kun ensin on käyty tarkkaan läpi sen rajoitukset (vain osa tromboosille altistavista syistä löytyy seulonnassa). Jos todetaan tromboosille altistava syy, jonka segregatiota tromboosien esiintyvyys suvussa noudattaa, tai jos syy on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiinin S tai proteiinin C puutos tai

on useita syitä), hormonikorvaushoito on vasta-aiheista.

- Pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa saaville hormonikorvaushoidon hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkkaan.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hormonikorvaushoidon aloittamisen jälkeen, hoito tulee keskeyttää. Potilasta on pyydettävä ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos mahdollisia tromboemبولian oireita ilmaantuu (esim. jalan kivulias turpoaminen, äkillinen rintakipu, hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

- Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu estrogeeni-progestiiniyhdistelmän tai pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon sydäninfarktilta suojaavaa vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla eikä muilla naisilla.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käytettäessä vähän tavallista suurempi. Koska sepelvaltimotaudin absoluuttinen riski lähtötilanteessa riippuu huomattavasti iästä, estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on lähellä menopaussia olevien terveiden naisten joukossa hyvin pieni mutta lisääntyy iän myötä.

Pelkkä estrogeeni

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole osoittaneet tavallista suurempaa sepelvaltimotautiriskiä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka ovat käyttäneet pelkkää estrogeeniä.

Iskeeminen aivohalvaus

- Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski lähtötilanteessa riippuu kuitenkin huomattavasti iästä, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten aivohalvauksen kokonaisriski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

- Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kertymistä, ja siksi sydämen tai munuaisten toimintahäiriötä sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.
- Jo entuudestaan hypertriglyseridemiaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin estrogeenikorvaushoidon tai muun hormonikorvaushoidon aikana. Estrogeenihoito on joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttanut tällaisille potilaille plasman triglyseriditason huomattavaa kohoamista ja siitä johtuvan pankreatiitin.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta ja siten myös kilpirauhashormonin kokonaismäärää veressä. Tämä voidaan määrittää proteiiniin sitoutuneen jodin (PBI), T4-pitoisuuksien (kolonni- tai radioimmunoanalyysi) tai T3-pitoisuuksien (radioimmunoanalyysi) perusteella. Suurentunut TBG-pitoisuus näkyy T3-resiinin kertymän vähenemisenä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden sitojaproteiinien, kuten kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua ja lisätä kortikosteroidien ja sukupuolisteroidien pitoisuutta verenkierrossa. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet pysyvät muuttumattomina. Muiden plasman proteiinien pitoisuudet saattavat suurentua (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa 1-antitrypsiini, seruloplasmiini).
- Maksaläiskä saattaa ilmetä satunnaisesti, etenkin jos niitä on esiintynyt raskauden aikana. Hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten, joilla on taipumus maksaläiskien esiintymiselle, tulisi minimoida altistus auringolle ja ultraviolettisäteilylle.
- Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivista toimintaa. On joitakin todisteita siitä, että

dementiariski voi olla tavallista suurempi niillä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

ALAT-arvon kohoaminen

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa lisääntyä samanaikaisessa käytössä sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Tällaisia aineita ovat antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

Voimakkaina inhibiittoreina tunnetut ritonaviiri ja nelfinaviiri vaikuttavat induktoreina, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät, mukaan lukien HCV-estäjien yhdistelmät, saattavat suurentaa tai pienentää plasman estrogeenipitoisuutta, jos sukupuolihormoneja käytetään samanaikaisesti. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on otettava huomioon samanaikaisesti käytettävien HIV/HCV-lääkkeiden määräämistä koskevat tiedot mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi ja niitä koskevat suositukset.

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), saattavat indusoida estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Estrogeenien ja progestiinin lisääntynyt metabolia saattaa heikentää niiden kliinistä tehoa ja aiheuttaa muutoksia vuotoprofiilissa.

Estrogeenejä sisältävän hormonikorvaushoidon vaikutus muihin lääkkeisiin

Estrogeenejä sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikaisen käytön on osoitettu huomattavasti pienentävän plasman lamotrigiiniipitoisuutta, mikä johtuu lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta. Tämä saattaa heikentää kohtausten hallintaa. Vaikka hormonikorvaushoidon mahdollista yhteisvaikutusta lamotrigiinihoidon kanssa ei ole tutkittu, on samanlainen yhteisvaikutus odotettavasti olemassa. Tämä voi johtaa kohtausten hallinnan heikkenemiseen naisilla, jotka käyttävät molempia lääkkeitä yhdessä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia

yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai käytettäessä glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Indivinaa ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Indivina-hoidon aikana, hoito pitää keskeyttää välittömästi. Raskauden aikaisia altistuksia medroksiprogesteroniasetaatille on ollut lukumääräisesti vähän, mutta tiedot näistä tapauksista viittaavat siihen, ettei medroksiprogesteroniasetaatti vaikuta haitallisesti sikiöön. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole tietoa.

Tulokset useimmista tähän mennessä tehdyistä epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmille, eivät viittaa teratogeenisiin tai sikiötoksiisiin vaikutuksiin.

Imetys

Indivinaa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Indivinalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Indivinan käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa tavallisimmin raportoitu haittavaikutus oli rintojen arkuus, jota esiintyi 10,6 prosentilla käyttäjistä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty hormonikorvaushoidon yhteydessä todettuja haittavaikutuksia elinjärjestelmän mukaan.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, < 10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Hyvänlaatuinen rinnan kasvain, hyvänlaatuinen kohdun limakalvon kasvain		Kohdun lihaskasvaimet
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet		Angioedeeman (perinnöllisen tai hankinnaisen) paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Turvotus, painon nousu, painon lasku	Ruokahalun voimistuminen, hyperkolesterolemia ¹		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus, hermostuneisuus,	Ahdistuneisuus, unettomuus,		

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, < 10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
	letargia	apatia, tunteiden ailahtelu, keskittymiskyvyn heikkeneminen, mielialan tai libidon muutokset, euforia ¹ , kiihtyneisyys ¹		
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Migreeni, parestesiat, vapina ¹		
Silmät		Näköhäiriöt, silmien kuivuus ¹	Huono piilolinssien sieto	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto	Kuumat aallot	Korkea verenpaine ¹ , pinnallinen laskimotulehdus ¹ , purppura ¹	Laskimon tromboembolia (jalan syvässä laskimossa tai lantion alueen laskimossa tai keuhkoembolia) ²	Aivoiskemiat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus ¹ , riniitti ¹		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit, ilmavaivat	Ummetus, dyspepsia ¹ , ripuli ¹ , peräsuolen vaivat ¹		Vatsakipu, vatsan turvotus
Maksa ja sappi			Maksatoiminnan ja sapenkulun muutokset	Kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος		Akne, hiustenlähtö, ihon kuivuus, kynsien häiriöt ¹ , ihokyhmyt ¹ , hirsutismi ¹ , kyhmyruusu, urtikaria	Ihottuma	Ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten häiriöt, lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Tihentynyt virtsaaminen / lisääntynyt virtsaamistarve, virtsainkontinenssi ¹ , virtsarakkotulehdus ¹ , virtsan värimuutokset ¹ , verivirtsaisuus ¹		

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, < 10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu/pingotus, epäsäännöllinen emätinverenvuoto tai tiputteluvuoto, eritevuoto emättimestä, ulkosynnyttimien/emättimen häiriöt, kuukautishäiriöt	Rintojen suureneminen, rintojen arkuus, kohdun limakalvon liikakasvu, kohdun häiriöt ¹	Kuukautiskivut, PMS-oireiden kaltainen oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lisääntynyt hikoilu	Uupumus, laboratorioarvojen poikkeavuus ¹ , astenia ¹ , kuume ¹ , flunssankaltaiset oireet ¹ , huonovointisuus ¹		

¹Raportoitu yksittäistapauksina kliinisissä tutkimuksissa. Pienen tutkimuspopulaation (n = 611) perusteella ei voi päätellä onko haittavaikutus melko harvinainen vai harvinainen.

²Ks. kohta 4.3 ja 4.4.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestageenihoidon yhteydessä:

- sydäninfarkti
- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet: kloasma, *erythema multiforme*
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- pankreatiitti (ks. kohta 4.4).

Rintasyöpäriski

- Rintasyöpäriskin on raportoitu olevan jopa kaksinkertainen naisilla, jotka ovat käyttäneet estrogeeni-progestiiniyhdistelmää yli viisi vuotta.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmäkorvaushoitoa käyttävien.
- Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

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

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

50	13,3	1,6	8,0
----	------	-----	-----

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

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

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

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50– 59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaus			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni–progestiiniyhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8

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

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

WHI-tutkimukset (USA) – rintasyöpäriskin lisäys viiden vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden kuluessa (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeeni (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogeeni (CEE) + medroksiprogesteroniasetaatti‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*WHI-tutkimus naisilla, joilta kohtu oli poistettu, ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenevan.

‡Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei ilmennyt riskin lisäystä; 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa käyttämättömillä.

Endometriumsyövän riski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Endometriumsyövän riski on hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla, joilla on kohtu tallella, noin 5 tapausta tuhatta naista kohti. Pelkkää estrogeeniä ei suositella hormonikorvaushoitoon naisille, joilla on kohtu tallella, sillä se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Pelkkää estrogeeniä sisältävän hormonikorvaushoidon keston ja estrogeeniannoksen mukaan endometriumsyövän riskin lisäys oli epidemiologisissa tutkimuksissa 5–55 ylimääräistä tapausta tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisäys pelkkään estrogeenihoitoon vähintään 12 päivänä jaksoa kohti voi estää tämän riskin lisäyksen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden yhdistelmähormonikorvaus (jaksoittainen tai jatkuva) ei lisännyt endometriumsyövän riskiä (riskisuhde 1,0 [0,8–1,2]).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeeniä sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän

hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimon tromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen suhteellinen riski saada laskimon tromboembolia eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sairastuminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon ensimmäisenä vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.4). Seuraavassa ovat WHI-tutkimusten tulokset:

WHI-tutkimukset – laskimon tromboemboliariskin lisäys viiden vuoden ajanjaksolla

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti
Pelkkä estrogeeni suun kautta*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Estrogeeni–progestiiniyhdistelmä suun kautta			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Tutkittavilta naisilta oli kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

- Sepelvaltimotautiriski on vähän tavallista suurempi yli 60-vuotiailla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoon estrogeeni-progestiiniyhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

- Iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski voi olla pelkkää estrogeenihoitoa ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmää käyttävillä jopa 1,5 kertaa tavallista suurempi. Hemorragisen aivohalvauksen vaara ei ole hormonikorvaushoidon aikana tavallista suurempi.
- Edellä mainittu suhteellinen riski ei riipu iästä eikä käytön kestosta, mutta koska lähtötilanteessa riski riippuu selvästi iästä, aivohalvauksen kokonaisriski suurenee hormonikorvaushoitoa käyttävillä iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimusten yhdistetyt tulokset – iskeemisen aivohalvauksen riskin lisäys * viiden vuoden ajanjaksolla

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1 000 naista kohti 5 vuoden kuluessa	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden ajanjaksolla
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Tässä ei eroteltu iskeemistä ja hemorragista aivohalvausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Estrogeenin yliannos saattaa aiheuttaa pahoinvointia, päänsärkyä ja vuotoa emättimestä. Suuria annoksia estrogeenejä sisältäviä oraalisia ehkäisyvalmisteita syöneillä pikkulapsilla ei useiden raporttien mukaan ole todettu vakavia haittavaikutuksia. Estrogeenin yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Syövän hoidossa käytetyt suuret annokset medroksiprogesteroniasetaattia eivät ole aiheuttaneet vakavia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03FA12.

Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmiselimistön oman estradiolin kanssa. Se korvaa menopausaalisen naisen oman estrogeenituotannon laskua ja lievittää menopaussin oireita.

Estrogeenit ehkäisevät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Medroksiprogesteroniasetaatti on luonnollisen progesteronin 17- α -hydroksi-6-metyyliprogesteronijohdannainen. Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu progestiinispesifisiin reseptoreihin ja aiheuttaa endometriudessa proliferatiivisen vaiheen muuttumisen sekretoriseksi vaiheeksi.

Koska estrogeeni edistää endometriumin kasvua, ilman progesteronia annettu estrogeeni lisää endometriaalisen hyperplasian ja syövän riskiä. MPA-lisä vähentää huomattavasti estrogeenin aiheuttamaa endometriaalisen hyperplasian riskiä naisilla, joilla on kohtu tallella.

Kliinisten tutkimusten tuloksia

Estrogeenin puutteen aiheuttamien oireiden lievittyminen ja vuotoprofiili

- Menopaussin oireet lievittyivät ensimmäisinä hoitoviikkoina.
- Hoidon jatkuttua 10–12 kuukautta amenorrea todettiin 91 prosentilla naisista, jotka saivat 1 mg estradiolivaleraattia, ja 80 prosentilla naisista, jotka saivat 2 mg estradiolivaleraattia. Läpäisy- ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana 41 prosentilla naisista, jotka saivat 1 mg estradiolivaleraattia, ja 51 prosentilla 2 mg saaneista. Vastaavia vuotohäiriöitä esiintyi 10–12 hoitokuukauden aikana 9 prosentilla naisista, jotka saivat 1 mg estradiolivaleraattia, ja 20 prosentilla 2 mg saaneista.

Osteoporoosin ehkäisy

- Menopaussista johtuvaan estrogeenin puutokseen liittyy lisääntynyttä luun hajoamista ja luumassan pienemistä.
- Estrogeenien vaikutus luuntiheyteen (bone mineral density, BMD) on annosriippuvaista. Suoja tuntuu olevan tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Kun hormonikorvaushoito lopetetaan, luumassa vähenee samankaltaisesti kuin hormonihoidon käyttämättömyyden.
- WHI-tutkimus ja meta-analysit tutkimukset osoittavat, että nykyisen kaltainen hormonikorvaushoito (joko pelkkä estrogeenihoido tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito) – pääasiassa terveille naisille annettu – vähentää lonkka- ja nikamamurtumien ja muiden osteoporoottisten murtumien riskiä. Hormonikorvaushoito voi myös estää luunmurtumia naisilla, joilla on alhainen luuntiheys ja/tai diagnosoitu osteoporoosi, joskin näyttö tästä on vielä

vähäistä.

- Luuntiheyden lisääntyminen lannerangassa oli $6,2 \pm 0,5$ % (keskiarvo \pm keskivirhe) neljän vuoden hoidon jälkeen Indivina-yhdistelmävalmisteilla, jotka sisälsivät 1 mg estradiolivaleraattia. 86,6 prosentilla naisista luuntiheys pysyi ennallaan tai lisääntyi lannerangassa hoidon aikana.
- Indivina-yhdistelmävalmisteilla, jotka sisälsivät 1 mg estradiolivaleraattia, oli vaikutusta myös lonkan luuntiheyteen. Luuntiheyden lisääntyminen reisiluun kaulassa oli $2,9 \pm 0,4$ % (keskiarvo \pm keskivirhe) neljän vuoden jälkeen. 80,4 prosentilla naisista luuntiheys lisääntyi lonkan alueella hoidon aikana.
- Luuntiheyden lisääntyminen lannerangassa oli $7,4 \pm 0,4$ % (keskiarvo \pm keskivirhe) neljän vuoden hoidon jälkeen Indivina-yhdistelmävalmisteilla, jotka sisälsivät 2 mg estradiolivaleraattia. 95,8 prosentilla naisista luuntiheys lisääntyi lannerangassa hoidon aikana.
- Myös Indivina-yhdistelmävalmisteilla, jotka sisälsivät 2 mg estradiolivaleraattia, oli vaikutusta lonkan luuntiheyteen. Luuntiheyden lisääntyminen reisiluun kaulassa oli $2,9 \pm 0,4$ % (keskiarvo \pm keskivirhe) neljän vuoden jälkeen. 72,3 prosentilla naisista luuntiheys lisääntyi lonkan alueella hoidon aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettu estradiolivaleraatti imeytyy ruoansulatuskanavasta ja hydrolysoituu nopeasti esteraasien vaikutuksesta estradioliksi. Postmenopausaalisilla 50–65-vuotiailla naisilla toistuvassa 1 mg:n tai 2 mg:n estradiolivaleraatin annossa estradiolin huippupitoisuus (C_{\max}) seerumissa saavutetaan 4–6 tunnin kuluessa. Annoksella 1 mg huippupitoisuus (C_{\max}) oli noin 166 pmol/l, minimipitoisuus (C_{\min}) noin 101 pmol/l ja keskimääräinen pitoisuus (C_{average}) noin 123 pmol/l. Annoksella 2 mg huippupitoisuus (C_{\max}) oli 308 pmol/l, minimipitoisuus (C_{\min}) 171 pmol/l ja keskimääräinen pitoisuus (C_{average}) 228 pmol/l. Estradiolin farmakokineetiikka on samanlainen yli 65-vuotiailla naisilla kuin nuoremmilla postmenopausaalisilla naisilla.

Verenkierrossa estradioli sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja seerumin albumiiniin. Estradioli käy läpi laajan biotransformaation. Sen metaboliitit erittyvät virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina, lisäksi pieni määrä estradiolia erittyy muuttumattomana virtsaan. Virtsaan erittymisen lisäksi estrogeenin metaboliitit läpikäyvät enterohepaattisen kierron. Vain pieni määrä annoksesta erittyy ulosteeseen.

Suun kautta annetun medroksiprogesteroniasetaatin imeytyminen on vähäistä medroksiprogesteroniasetaatin alhaisen liukoisuuden takia. Lisäksi imeytymisessä esiintyy suuria eroja yksilöiden välillä. Medroksiprogesteroniasetaatilla ei ole juuri ollenkaan ensikierron metaboliaa. Kun 50–65-vuotiaille naisille annettiin toistuvasti 2,5 mg tai 5 mg medroksiprogesteroniasetaattia, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin alle 2 tunnissa. Annoksella 2,5 mg huippupitoisuus (C_{\max}) oli noin 0,37 ng/ml, minimipitoisuus (C_{\min}) noin 0,05 ng/ml ja keskimääräinen pitoisuus (C_{average}) noin 0,11 ng/ml. Annoksella 5 mg huippupitoisuus (C_{\max}) oli noin 0,64 ng/ml, minimipitoisuus (C_{\min}) noin 0,12 ng/ml ja keskimääräinen pitoisuus (C_{average}) noin 0,21 ng/ml. Yli 65-vuotiailla naisillamedroksiprogesteroniasetaatin pitoisuudet ovat vastaavat.

Yli 90 % medroksiprogesteroniasetaatista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Suun kautta annetun medroksiprogesteroniasetaatin eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Medroksiprogesteroniasetaatti metaboloituu laajalti maksassa hydroksyloitumalla ja konjugoitumalla. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen. Metabolia on niukasti dokumentoitu, eikä metaboliittien farmakologisesta aktiivisuudesta ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet ovat osoittaneet estradiolilla ja medroksiprogesteroniasetaatilla olevan odotettuja estrogeeni- ja gestageeni vaikutuksia. Molemmat yhdisteet aiheuttivat haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa. Estradiolin osoitettiin aiheuttavan pääasiassa alkiotoksisia vaikutuksia ja urossikiöiden feminisaatiota.

Medroksiprogesteroniasetaatilla osoitettiin alkiotoksisia vaikutuksia, ja se aiheutti antiandrogenisiä vaikutuksia urossikiöissä ja maskulinisaatiota naarassikiöissä. Näiden tietojen merkityksellisyyttä ihmisen altistumiselle ei tiedetä (ks. kohta 4.6). Estradiolivaleraatin ja medroksiprogesteroniasetaatin toksisuusprofiilit ovat muiden prekliinisten vaikutusten suhteen hyvin tunnettuja, eivätkä ne paljasta erityisiä terveysriskejä ihmiselle, lukuun ottamatta niitä tietoja, jotka ovat esitetty tämän valmisteyhteenvetön muissa osioissa ja jotka liittyvät yleisesti hormonikorvaushoitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksessa. 1 x 28 tabletin ja 3 x 28 tabletin pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYNTILUVAN NUMEROT

Indivina 1 mg/2,5 mg tabletti: 15385
Indivina 1 mg/5 mg tabletti: 15386
Indivina 2 mg/5 mg tabletti: 15387

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. toukokuuta 2000

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 10. joulukuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.6.2023

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 hjälpämnena, 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 administreringsätt

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 tablett).

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

Hos kvinnor med amenorré som inte får HRT eller hos kvinnor som övergår från annan kontinuerlig kombinerad hormonersättningsprodukt, 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 trombofila 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. 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 endometriosis
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärilkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk *lupus erythematosus* (SLE/LED)
- 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 endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på 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 belegg 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 kg/m²), 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 nogra 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).

Kranskärslsjukdom

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

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

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

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom 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 nogga.
- 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 av 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 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 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 anti epileptika (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 förskrivningsinformationen 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 hormonsättningsbehandling 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 och pibrentasvir (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 köra 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.

Organsystemsgrupp	Vanliga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta biverkningar (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Biverkningar rapporterade efter marknadsföring med frekvensen: Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Godartad bröstcancer, godartad endometrie cancer		Uterina fibroider
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktion		Försämring av angioödem (ärftligt och förvärvat)
Metabolism och nutrition	Ödem, viktökning, viktninsking	Ökad aptit, hyperkolesterolemi ¹		
Psykiska störningar	Depression, nervositet, letargi	Ångest, sömnlöshet, apati, emotionell labilitet, försämrad koncentrationsförmåga,		

Organsystems grupp	Vanliga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta biverkningar (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Biverkningar rapporterade efter marknadsföring med frekvensen: Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		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 kontaktlinser	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl	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
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledbesvär, muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Ökad miktionsfrekvens/urinrängningar, urininkontinens ¹ cystit ¹ , missfärgad urin ¹ , hematuri ¹		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta/spänning i bröstet, oregelbunden vaginalblödning eller	Bröstförstoring, ömhet i bröstet, endometriehyperplasi,	Dysmenorré, premenstruelltliknande syndrom	

Organsystems grupp	Vanliga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga biverkningar (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta biverkningar (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Biverkningar rapporterade efter marknadsföring med frekvensen: Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	stänklödning, flytningar, sjukdom i vulva/vagina, menstruationsrubbnings	sjukdomar i livmodern ¹		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ökad svettning	Trötthet, onormala laborietest ¹ , asteni ¹ , feber ¹ , influensa-syndrom ¹ , sjukdomskänsla ¹		

¹Har 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.

²Se avsnitt 4.3 och 4.4.

Andra biverkningar har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- hjärtinfakt
- 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/m²).

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

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

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

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

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

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

Ålder (år)	Incidensen per 1000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Risikkvot & (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 endometrieccancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrieccancer är cirka 5 fall per 1 000 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 endometrieccancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrieccancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 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 endometrieccancer (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 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2 000 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 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 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-studie rna kombinerade – Adderad risk av stroke* över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 östrogener, 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 upprepad 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
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
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivina tabletter 1 mg/2,5 mg: 15385
Indivina tabletter 1 mg/5 mg: 15386
Indivina tabletter 2 mg/5 mg: 15387

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29. Maj 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 10. December 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.6.2023