

VALMISTEYHTEEN VETO

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
Apuaine: Laktoosimonohydraatti	83 mg

Indivina 1 mg/5 mg tabletti sisältää:

Estradiolivaleraatti	1 mg
Medroksiprogesteroniasetaatti	5 mg
Apuaine: Laktoosimonohydraatti	80,5 mg

Indivina 2 mg/5 mg tabletti sisältää:

Estradiolivaleraatti	2 mg
Medroksiprogesteroniasetaatti	5 mg
Apuaine: Laktoosimonohydraatti	79,5 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi.

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 estradiolivaleraattianoksen 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 idiopaattinen tai tiedossa oleva laskimon tromboembolia (syvä laskimotromboosi [DVT], 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
- aikaisemmat tromboemboliset sairaudet tai niiden riskitekijät (katso jäljempänä)
- estrogeenistä 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
- hereditaarinen angioödeema.

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 lisääntymisen.
- 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

Kaikkiaan näyttää siltä, että hormonikorvaushoidon kestoista riippuen rintasyövän riski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmää ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttävillä tavallista suurempi.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

- Sekä satunnaistettu, lumekontrolloitu Women's Health Initiative -tutkimus (WHI) että epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että estrogeeni-progestiiniyhdistelmää hormonikorvaushoitoon käyttävillä on tavallista suurempi riski sairastua rintasyöpään. Vaikutus ilmenee noin kolmen vuoden kuluttua (ks. kohta 4.8).

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 selvästi pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmiä käyttävillä (ks. kohta 4.8).

Riskin lisäys ilmenee muutaman käyttövuoden kuluessa, mutta riski palaa lähtötasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiiviyttä mammografiakuvissa, mikä saattaa heikentää rintasyövän radiologista todentamista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita 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 trombofiilinen tila, laskimon tromboembolian riski on tavallista suurempi ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä riskiä. Siksi hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Laskimon tromboembolian yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen immobilisaatio, ylipaino ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 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 tromboembolian 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 tromboembolian 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.
- Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuutta ja siten myös kilpirauhashormonin kokonaisuutta 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 sitoja-proteiinien, 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).
- Maksaläiskää 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.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule 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 antikongulsantit (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. 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.

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 sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Indivinaa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Indivinalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Hyvänlaatuinen rinnan kasvain, hyvänlaatuinen kohdun limakalvon kasvain		Kohdun lihaskasvaimet
Immuuni-		Yliherkkyyssreak-		Hereditaarisen

järjestelmä		tio		angioödeeman paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Turvotus, painon nousu, painon lasku	Ruokahalun voimistuminen, hyperkolesterolemia ¹		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus, hermostuneisuus, letargia	Ahdistuneisuus, unettomuus, 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 välrikarsina		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 kudus		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 , virtsarakkotuleh-		

		dus ¹ , virtsan värimuutokset ¹ , verivirtsaisuus ¹		
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		

- 1) Raportoitu yksittäistapauksina kliinisissä tutkimuksissa. Pienen tutkimuspopulaation (n = 611) perusteella ei voi päätellä onko haittavaikutus melko harvinainen vai harvinainen.
- 2) Ks. 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.
- Riskin lisäys on pelkkää estrogeeniä käyttävillä selvästi pienempi kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmiä käyttävillä.
- Riskin suuruus riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).
- Alla ovat tulokset suurimmasta satunnaistetusta, lumekontrolloidusta (WHI) ja suurimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (MWS).

Million Women Study – Arvioitu rintasyöpäriskin lisäys viiden vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Lisätapaukset tuhatta koskaan hormonikorvaushoitoa käyttämätöntä kohti 5 vuoden ajanjaksolla*	Riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli#	Lisätapaukset tuhatta hormonikorvaushoidon käyttäjää kohti 5 vuoden ajanjaksolla (95 %:n luottamusväli)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogeeni–progestiiniyhdistelmä			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

Yleinen riskisuhde - riskisuhde ei pysy vakaana vaan suurenee hoidon keston myötä.
Huom.: Koska rintasyövän ilmaantuvuus sinänsä vaihtelee eri EU-maissa, myös lisätapausten määrä vaihtelee suhteessa siihen.

*)Perustuu lähtötilanteen ilmaantuvuuslukuihin kehittyneissä maissa.

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

Ikäryhmä (vuotta)	Ilmaantuvuus lumeryhmässä 1000 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 yhdistelmähormonikorvaushoito (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 tromboemolian 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 1000 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 1000 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 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 17β-estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti identtinen ihmiselimistön oman estradiolin kanssa. Se korvaa menopausaalisen naisen oman estrogeenituotannon laskua ja lievittää menopaussin oireita.

Estrogeenit ehkäisevät menopausin tai munasarjojen poiston jälkeistä luiden haurastumista.

Medroksiprogesteroniasetaatti on luonnollisen progesteronin 17- α -hydroksi-6-metyyliprogesteronijohdannainen. Medroksiprogesteroniasetaatti sitoutuu progестиinispesifisiin reseptoreihin ja aiheuttaa endometriummassa proliferatiivisen vaiheen muuttumisen sekreetoriseksi 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

- Menopausin 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

- Menopausista johtuvaan estrogeenin puutokseen liittyy lisääntyneitä luun hajoamista ja luumassan pienenemistä.
- 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 hormonihoitoa käyttämättömillä.
- WHI-tutkimus ja meta-analyysitutkimukset osoittavat, että nykyisen kaltainen hormonikorvaushoito (joko pelkkä estrogeenihoito tai estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito) – pääasiallisesti 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 farmakokinetiikka 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 valmisteyhteenvedon 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 ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Indivina 1 mg/2,5 mg tabletti: 15385

Indivina 1 mg/5 mg tabletti: 15386

Indivina 2 mg/5 mg tabletti: 15387

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. toukokuuta 2000

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 10. joulukuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.1.2016