

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indivina, 1 mg + 2,5 mg, tabletki

Indivina, 1 mg + 5 mg, tabletki

Indivina, 2 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki Indivina, 1 mg + 2,5 mg zawiera:

estradiolu walerianian (*Estradioli valeras*) 1 mg

medroksyprogesteronu octan (*Medroxyprogesteroni acetat*) 2,5 mg

Jedna tabletki Indivina, 1 mg + 5 mg zawiera:

estradiolu walerianian (*Estradioli valeras*) 1 mg

medroksyprogesteronu octan (*Medroxyprogesteroni acetat*) 5 mg

Jedna tabletki Indivina, 2 mg + 5 mg zawiera:

estradiolu walerianian (*Estradioli valeras*) 2 mg

medroksyprogesteronu octan (*Medroxyprogesteroni acetat*) 5 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe tabletki o skośnych brzegach, średnicy 7 mm, płaskie, oznaczone odpowiednio: „1 + 2.5”, „1 + 5” oraz „2 + 5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawowym niedoboru estrogenów u kobiet z zachowaną macicą, ponad trzy lata po menopauzie.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym o wysokim ryzyku przyszłych złamań, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

Doświadczenia w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Indivina spełnia kryteria ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), polegającej na codziennym, nieprzerwanym podawaniu estrogenów i progestagenów.

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę, codziennie, bez wprowadzania przerwy. Tabletkę należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od stosowania produktu leczniczego Indivina; 1 mg + 2,5 mg, tabletki. W zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie, dawkę można dostosowywać do indywidualnych potrzeb.

2,5 mg medroksyprogesteronu octanu (MPA) jest zwykle wystarczającą dawką by zapobiegać nieregularnym krwawieniom. Jeżeli pojawi się lub będą się utrzymywać nieprawidłowe krwawienia, po wykluczeniu nieprawidłowości w zakresie endometrium, można zwiększyć dawkę do 5 mg (Indivina; 1 mg + 5 mg, tabletki).

W przypadku, gdy dawka 1 mg estradiolu walerianianu nie jest wystarczająca by złagodzić objawy niedoboru estrogenów, dawkę tę można zwiększyć do 2 mg (Indivina; 2 mg + 5 mg, tabletki).

U kobiet niemiesiączkujących oraz niestosujących HTZ lub w przypadku kobiet przechodzących ze stosowania innego złożonego produktu leczniczego do HTZ stosowanej w sposób ciągły, leczenie produktem leczniczym Indivina można rozpocząć dowolnego dnia. U kobiet zmieniających leczenie z cyklicznej HTZ, leczenie należy rozpocząć tydzień po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia.

Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od zastosowanej dawki, zatem skutek dawki 1 mg estradiolu walerianianu może być mniejszy niż dawki 2 mg (patrz punkt 5.1).

Jeżeli pacjentka nie przyjmie jednej tabletki, powinna ją przyjąć jak najszybciej. W przypadku, gdy upłynie powyżej 12 godzin od czasu, gdy pacjentka powinna przyjąć tabletkę, powinna ją pominąć (zostawić w blistrze). Nieprzyjęcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo nieregularnego krwawienia i plamienia z dróg rodnych.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Na blistrze wydrukowane są dni kalendarzowe, dla ułatwienia codziennego schematu przyjmowania tabletki.

W przypadku rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, przez możliwie jak najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

Sposób podawania:

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości złośliwych nowotworów estrogenozależnych, np. rak trzonu macicy;
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych;
- Nieleczony rozrost błony śluzowej trzonu macicy;
- Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obecnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Rozpoznane zaburzenia związane z trombofilią (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynne lub ostatnio przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki testów czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie objawów pomenopauzalnych z zastosowaniem HTZ należy rozpocząć wyłącznie w przypadku występowania objawów, które w sposób negatywny wpływają na jakość życia. Produkt leczniczy Indivina nie może być stosowany w celu profilaktyki osteoporozy jako produkt leczniczy pierwszego rzutu. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz w roku przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowanego leczenia, a HTZ kontynuować należy wyłącznie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Dowody dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak ze względu na niewielkie całkowite ryzyko u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

Badanie lekarskie i (lub) monitorowanie

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocena miednicy mniejszej oraz piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania.

W okresie leczenia zalecane jest przeprowadzanie badań kontrolnych, których częstość i rodzaj będą dostosowane indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, o konieczności powiadamiania lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz poniżej, "Rak piersi"). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, dostosowując je do klinicznych potrzeb danej pacjentki.

Stany wymagające monitorowania

W przypadku stwierdzenia lub wywiadu w kierunku któregośkolwiek z wymienionych poniżej stanów, lub też nasilenia w okresie ciąży lub wcześniejszego stosowania leczenia hormonalnego, pacjentkę należy dokładnie monitorować. Należy wziąć pod uwagę, iż stany te mogą nawrócić lub nasilić się w okresie leczenia produktem leczniczym Indivina, w szczególności zaś w poniższych przypadkach:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza;
- wywiad lub czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
- czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia czynności wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi lub bez;
- kamica pęcherzyka żółciowego;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- rozrost błony śluzowej macicy w wywiadzie (patrz niżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza;
- dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby;
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi;
- nawrót bólów głowy typu migrenowego;
- ciąża.

Rozrost i rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy oraz raka trzonu macicy zwiększa się wraz z wydłużeniem okresu stosowania wyłącznie estrogenów.

Zaobserwowane ryzyko raka endometrium u kobiet stosujących estrogeny w monoterapii zwiększa się 2 do 12-krotnie w porównaniu z pacjentkami niestosującymi estrogenów, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zaprzestaniu leczenia ryzyko może pozostać zwiększone przez co najmniej 10 lat.

- Zastosowanie progestagenów dodatkowo, cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu w 28-dniowym cyklu lub ciągłe leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen u kobiet, które nie przeszły zabiegu usunięcia macicy, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem produktów HTZ zawierających wyłącznie estrogen.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić nieregularne krwawienia i plamienia z dróg rodnych. Jeżeli nieregularne krwawienia i plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia zmian o charakterze nowotworowym.

Rak piersi

Ogólne dowody sugerują, że zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ, a także prawdopodobnie u kobiet stosujących wyłącznie estrogenową HTZ, zależy od czasu trwania leczenia HTZ.

Leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen:

- Zgodnie z obserwacjami uzyskanymi z jednego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego „Women’s Health Initiative” (WHI) i z badań epidemiologicznych, ryzyko raka piersi zwiększa się u kobiet stosujących złożoną HTZ estrogenowo-progestagenową, co można zaobserwować po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

Leczenie wyłącznie estrogenami:

- Badanie WHI nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi u kobiet po usunięciu macicy, stosujących wyłącznie estrogenową HTZ. Badania obserwacyjne wykazały w większości niewielkie zwiększenie ryzyka zdiagnozowanego raka piersi, które było znacznie mniejsze niż obserwowane u kobiet stosujących złożone produkty lecznicze zawierające estrogen i progestagen (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko jest widoczne w ciągu kilku lat stosowania, ale powraca do wartości wyjściowej w ciągu kilku lat (maksymalnie pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

HTZ, zwłaszcza estrogenowo-progestagenowa, wiąże się ze zwiększeniem gęstości radiologicznej obrazów mammograficznych, co może negatywnie wpływać na skuteczność radiologicznego wykrywania raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje dużo rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe (przynajmniej 5-10 lat) stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ wiązało się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika (patrz punkt 4.8). Niektóre badania, w tym badanie WHI, sugerują, że długotrwałe stosowanie złożonej HTZ może powodować podobne lub nieznacznie mniejsze ryzyko (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ, niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).
- Pacjentki z ŻChZZ lub z rozpoznanymi stanami zakrzepowymi w wywiadzie wykazują zwiększone ryzyko ŻChZZ, a HTZ może zwiększać to ryzyko. W związku z tym HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).

- Powszechnie uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (WMC >30 kg/m²), ciąża i (lub) okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus, SLE) oraz nowotwór. Nie ma zgodności co do wpływu żyłaków na przebieg ŻChZZ. Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy wziąć pod uwagę profilaktykę w zakresie pooperacyjnego wystąpienia ŻChZZ. W przypadku długotrwałego unieruchomienia po planowanych operacjach, zaleca się tymczasowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Leczenia nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu powrotu pacjentki do sprawności ruchowej sprzed unieruchomienia.
- U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (w badaniu przesiewowym rozpoznaje się tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). Jeśli zidentyfikowano zaburzenie zakrzepowe, które współwystępuje z zakrzepicą u członków rodziny lub jeśli jest to ciężkie zaburzenie (np. niedobór antytrombiny, białka S lub białka C bądź zaburzenia złożone) HTZ jest przeciwwskazana.
- U pacjentek stosujących już przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.
- Jeżeli dojdzie do rozwinięcia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o zakrzepicy (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, zaburzenia oddychania).

Choroba wieńcowa

Nie ma dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego u kobiet, u których występuje lub nie występuje choroba wieńcowa, stosujących złożoną HTZ, zawierającą estrogen i progestagen lub wyłącznie estrogen.

Leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen

Względne ryzyko choroby wieńcowej w okresie stosowania złożonej HTZ zawierającej estrogen i progestagen jest nieznacznie zwiększone. Wyjściowe ryzyko bezwzględne choroby wieńcowej w znacznym stopniu zależy od wieku, dlatego liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej ze względu na zastosowanie estrogeny i progestagenu jest bardzo niewielka u zdrowych kobiet blisko okresu menopauzy, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

Leczenie wyłącznie estrogenami

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po usunięciu macicy, stosujących wyłącznie estrogeny.

Udar niedokrwienny mózgu

Leczenie złożonymi produktami leczniczymi zawierającymi estrogen i progestagen oraz wyłącznie estrogen było związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem, ani wraz z upływem czasu od wystąpienia menopauzy. Jednak, w związku z tym, że wyjściowe ryzyko udaru mózgu jest silnie zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

- Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, należy więc uważnie monitorować pacjentki z zaburzeniami czynności serca bądź nerek.
- Podczas substytucji estrogenów bądź hormonalnej terapii zastępczej należy uważnie monitorować kobiety z hipertriglicydemią, ponieważ w takich przypadkach, podczas leczenia estrogenami, rzadko obserwowano istotne zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, prowadzące do zapalenia trzustki.

- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), zwiększając tym samym całkowite stężenie krążących hormonów tarczycy, mierzone za pomocą stężenia jodu związanego z białkami (PBI), stężenia T4 (metodą kolumnową lub radioimmunologiczną) lub stężenia T3 (metodą radioimmunologiczną). Zmniejsza się wychwyty T3 na żywicy, odzwierciedlając zwiększone stężenie TBG. Niezmienione pozostają stężenia wolnej frakcji T4 i T3. Może również dochodzić do zwiększenia stężenia innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globuline, SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększenia stężenia krążących kortykosteroidów oraz steroidów płciowych. Niezmienione pozostają stężenia wolnych lub biologicznie czynnych frakcji hormonów. Dochodzić może również do zwiększenia stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogen-renina, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).
- Czasami może występować ostuda, w szczególności u kobiet, u których wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z tendencją do ostudy powinny w minimalnym stopniu wystawiać ciało na działanie słońca lub promieniowania ultrafioletowego podczas przyjmowania HTZ.
- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dowody dotyczące zwiększonego ryzyka otępienia u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które rozpoczną stosowanie ciągłego leczenia HTZ w postaci złożonych produktów leczniczych lub zawierających wyłącznie estrogeny.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może nasilić się wskutek jednoczesnego stosowania substancji, o których wiadomo, że indukują enzymy metabolizujące produkty lecznicze, szczególnie enzymy cytochromu P₄₅₀ takie, jak przeciwdrgawkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz produkty lecznicze przeciwniekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Będące silnymi inhibitorami rytonawir i nelfinawir, podczas ich jednoczesnego podawania z hormonami steroidowymi mają działanie przeciwne, indukujące.

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Z klinicznego punktu widzenia, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leczenia oraz do zmiany profilu krwawień macicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Indivina jest przeciwwskazane w ciąży. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Indivina pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie to należy natychmiast odstawić.

Dane pochodzące od ograniczonej liczby kobiet w ciąży ekspozowanych na działanie produktu leczniczego nie wskazują na niekorzystny wpływ medroksyprogesteronu octanu na płód. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Wyniki większości przeprowadzonych do chwili obecnej badań epidemiologicznych dotyczących niezamierzonej ekspozycji płodu na działanie estrogenów i progestagenów nie wskazują na działanie teratogenne bądź toksyczne dla płodu.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Indivina jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym w okresie leczenia w ramach badań klinicznych była bolesność piersi, występująca u 10,6% pacjentek stosujących ten produkt leczniczy.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór piersi, łagodny nowotwór błony śluzowej trzonu macicy		Mięśniaki macicy
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Nasilenie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obrzęki, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie apetytu, hipercholesterolemia ¹		
Zaburzenia psychiczne	Depresja, nerwowość, letarg	Niepokój, bezsenność, apatia, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, zmiany libido i nastroju, euforia ¹ , pobudzenie ¹		
Zaburzenia	Bóle głowy,	Migrena,		

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbęd często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
układu nerwowego	zawroty głowy	drętwienie, drgawki ¹		
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, suchość oka ¹	Nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia serca	Uderzenia gorąca	Kołatanie serca	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (np. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub żył miednicy i zatorowość płucna) ²	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie ¹ , zapalenie żył powierzchownych, plamica ¹		Epizody niedokrwienne mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ¹ , katar ¹		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, kurcze żołądka, gazy jelitowe	Zaparcie, niestrawność ¹ , biegunka ¹ , choroba odbytu ¹		Ból brzucha, wzdęcia (rozdęcie brzucha)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby i zaburzenia przepływu żółci	Żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, łysienie, suchość skóry, choroby paznokci ¹ , guzki skórne ¹ , hirsutyzm ¹ , rumień guzowaty, pokrzywka	Wysypka	Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia stawów, skurcze mięśni		

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększona częstość oddawania moczu i (lub) parcia na mocz, nietrzymanie moczu ¹ , zapalenie pęcherza moczowego ¹ , przebarwienie moczu ¹ , krwiomocz ¹		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból i (lub) napięcie piersi, nieregularne krwawienia pochwowe lub płamienie, upławy, choroby sromu i (lub) pochwy, zaburzenia cyklu menstruacyjnego	Powiększenie piersi, wrażliwość piersi, rozrost błony śluzowej trzonu macicy, choroba macicy ¹	Bolesne miesiączkowanie, zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększona intensywność pocenia	Zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ¹ , astenia ¹ , gorączka ¹ , objawy grypopodobne ¹ , złe samopoczucie ¹		

1) zgłaszane w pojedynczych przypadkach w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę małą populację badawczą (n = 611), w oparciu o te wyniki nie można stwierdzić, czy działania te są niezbyt częste czy rzadkie.

2) patrz punkty 4.3 i 4.4

Inne działania niepożądane obserwowane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenami i progestagenami:

- Zawał mięśnia sercowego.
- Choroba pęcherzyka żółciowego
- Choroby skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy.
- Prawdopodobieństwo otępienia u osób w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).
- Zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

- U kobiet przyjmujących złożone produkty lecznicze zawierające estrogen i progestagen przez ponad 5 lat, obserwuje się nawet dwukrotnie większe ryzyko zdiagnozowania raka piersi.
- Każde zwiększone ryzyko u kobiet stosujących leczenie wyłącznie estrogenowe jest istotnie mniejsze niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.

- Ryzyko zależy od długości stosowania (patrz punkt 4.4).

Poniżej przedstawiono wyniki największego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania (badanie WHI) oraz największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS (Million Women Study) – szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet niestosujących HTZ w okresie 5 lat*	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności**	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)
**Ogólny wskaźnik ryzyka. Wskaźnik ryzyka nie jest stały, ale zwiększa się wraz ze wydłużeniem czasu stosowania Uwaga: Podstawowa zachorowalność na raka piersi różni się w poszczególnych krajach UE, dlatego liczba dodatkowych przypadków raka piersi także zmieni się proporcjonalnie.			

*Na podstawie wyjściowych wskaźników zachorowalności w krajach rozwiniętych

Badania WHI w USA – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% przedział ufności)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie) (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Złożona estrogenowo–progestagenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie + medroksyprogesteronu octan)**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

*Badanie WHI u kobiet z usuniętą macicą, u których nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka piersi

**Kiedy analizę ograniczono do kobiet niestosujących HTZ przed badaniem, nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących HTZ.

Ryzyko raka endometrium

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą.

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1 000 kobiet z zachowaną macicą niestosujących HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, gdyż zwiększa ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosiło od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1 000 kobiet, w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększonemu ryzyku. W badaniu MWS (Million Women Study) stosowanie złożonej HTZ (sekwencyjnej lub ciągłej) nie zwiększało ryzyka raka endometrium (wskaźnik ryzyka 1,0 [0,8–1,2]).

Ryzyko raka jajnika

Długotrwałe stosowanie wyłącznie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W badaniu MWS 5 lat stosowania HTZ skutkowało 1 dodatkowym przypadkiem na 2 500 kobiet stosujących HTZ.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ wiąże się z 1,3 do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawione są wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ
Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Badanie u kobiet z usuniętą macicą

Ryzyko choroby wieńcowej

- Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie większe w okresie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

- Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem się względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie ulega zwiększeniu podczas stosowania HTZ.
- Ryzyko względne nie jest zależne od wieku ani czasu stosowania. Jednak w związku z tym, że wyjściowe ryzyko jest silnie związane z wiekiem, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ ulega zwiększeniu z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Wszystkie badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania

Przedział wiekowy (lata)	Zachorowalność na 1 000 kobiet w grupie stosującej placebo w okresie 5 lat	Wskaźnik ryzyka i 95% przedział ufności	Dodatkowe przypadki na 1 000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*brak rozróżnienia udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie estrogenów może wywołać nudności, bóle głowy oraz krwawienie z dróg rodnych. Liczne doniesienia dotyczące spożycia przez małe dzieci dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny, nie wskazują na występowanie ciężkich objawów przedawkowania. Nie istnieje swoista odtrutka, a w rzadkich przypadkach przedawkowania, leczenie powinno być objawowe. Duże dawki medroksyprogesteronu octanu są stosowane w leczeniu raka piersi. Nie powodowały one ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, połączenia progestagenów z estrogenami, dawki stałe, kod ATC: G03FA12.

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia on zmniejszenie wytwarzania estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy.

Estrogeny przeciwdziałają utracie gęstości kości w następstwie menopauzy lub usunięcia jajników. Medroksyprogesteronu octan jest pochodną naturalnego progesteronu, 17-alfa-hydroksy-6-metylprogesteronu. Medroksyprogesteronu octan wiąże się ze swoistymi receptorami dla progestagenów i wpływa na endometrium zmieniając jego fazę z proliferacyjnej na wydzielniczą. Estrogeny sprzyjają wzrostowi błony śluzowej trzonu macicy, dlatego podawane „bez ochrony” zwiększają ryzyko rozrostu i raka błony śluzowej trzonu macicy. Dodanie medroksyprogesteronu octanu w dużym stopniu zmniejsza powodowane przez estrogeny ryzyko rozrostu błony śluzowej trzonu macicy u kobiet, którym nie usunięto macicy.

Informacje dotyczące badania klinicznego

Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów oraz uregulowanie cykli krwawień

- Złagodzenie objawów pomenopauzalnych uzyskano w pierwszych kilku tygodniach leczenia.
- Całkowity brak krwawień miesięczkowych obserwowano u 91% kobiet otrzymujących 1 mg estradiolu walerianianu oraz u 80% kobiet otrzymujących 2 mg estradiolu walerianianu po leczeniu trwającym 10-12 miesięcy. Nieregularne krwawienia i (lub) plamienia występowały u 41% kobiet otrzymujących 1 mg estradiolu walerianianu, u 51% kobiet otrzymujących 2 mg estradiolu walerianianu w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz u 9% kobiet otrzymujących 1 mg estradiolu walerianianu i u 20% kobiet otrzymujących 2 mg estradiolu walerianianu w czasie leczenia trwającego 10-12 miesięcy.

Przeciwdziałanie osteoporozie

- Niedobór estrogenów po menopauzie prowadzi do zwiększonego metabolizmu kości oraz spadku masy kostnej.
- Działanie estrogenów na gęstość mineralną kości (BMD) zależne jest od stosowanej dawki. Ochrona wydaje się być skuteczna tak długo, jak długo prowadzone jest leczenie. Po odstawieniu HTZ utrata masy kostnej wydaje się postępować w tempie zbliżonym do obserwowanego u kobiet nieleczonych.
- Dane z badania WHI oraz z powtórnie przeanalizowanych badań klinicznych wskazują, iż bieżące stosowanie HTZ, czy to składającej się wyłącznie z estrogenów czy też z dodatkiem progestagenów – podawanej w większości zdrowym kobietom – zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej, kręgosłupa oraz innych złamań o charakterze osteoporotycznym. HTZ może również przeciwdziałać złamaniom u kobiet z utratą masy kostnej oraz u kobiet z rozwiniętą osteoporozą, jednak dowody na takie działanie nie są liczne.

- Po 4 latach leczenia złożonymi produktami leczniczymi Indivina zawierającymi dawkę 1 mg, wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosił $6,2 \pm 0,5\%$ (średnia \pm odchylenie standardowe). Procent kobiet, u których utrzymał się lub nastąpił wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 86,6%.
- Złożone produkty lecznicze Indivina zawierające dawkę 1 mg wpływały również na BMD biodra. Wzrost w obrębie szyjki kości udowej po 4 latach wyniósł $2,9 \pm 0,4\%$. Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w obrębie biodra wyniósł 80,4%.
- Po 4 latach leczenia złożonymi produktami leczniczymi Indivina zawierającymi dawkę 2 mg, BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosił $7,4 \pm 0,4\%$. Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wyniósł 95,8%.
- Złożone produkty lecznicze Indivina zawierające dawkę 2 mg wpływały również na BMD biodra. Wzrost w obrębie szyjki kości udowej po 4 latach wyniósł $2,9 \pm 0,4\%$. Procent kobiet, u których nastąpił wzrost BMD w obrębie biodra wyniósł 72,3%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu, estradiolu walerianian wchłania się z przewodu pokarmowego i ulega hydrolizie do estradiolu wskutek działania esteraz. U kobiet po menopauzie, w przedziale wieku 50-65 lat, maksymalne stężenie (C_{\max}) estradiolu w surowicy uzyskuje się w czasie 4 do 6 godzin po podaniu różnych dawek, 1 mg lub 2 mg estradiolu walerianianu. Po podaniu dawki 1 mg, C_{\max} wynosiło około 166 pmol/l, minimalne stężenie (C_{\min}) wynosiło 101 pmol/l, a średnie stężenie ($C_{\text{średnie}}$) około 123 pmol/l. Przy dawce 2 mg, C_{\max} wynosiło 308 pmol/l, C_{\min} – 171 pmol/l, a $C_{\text{średnie}}$ 228 pmol/l. Zbliżone stężenia estradiolu obserwowano u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Krążący estradiol jest związany z białkami osocza, głównie z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) oraz z albuminami. Estradiol ulega znacznej biotransformacji. Metabolity wydalane są głównie z moczem, w postaci glukuronidów i siarczanów z niewielką frakcją estradiolu niezmienionego. Poza wydalaniem z moczem, metabolity estrogenów podlegają krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Jedynie niewielka część przyjętej dawki wydalana jest z kałem.

Ze względu na słabą rozpuszczalność medroksyprogesteronu octanu, jego wchłanianie po doustnym podaniu jest niewielkie i podlega znaczącym wahaniom osobniczym. Medroksyprogesteronu octan właściwie nie ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Po wielokrotnym podaniu dawek 2,5 oraz 5 mg medroksyprogesteronu octanu kobietom w wieku 50-65 lat, maksymalne stężenie w surowicy występuje w czasie poniżej 2 godzin. Po podaniu dawki 2,5 mg, C_{\max} wynosiło około 0,37 ng/ml, C_{\min} około 0,05 ng/ml, a $C_{\text{średnie}}$ około 0,11 ng/ml. Po podaniu dawki 5 mg, C_{\max} wynosiło około 0,64 ng/ml, C_{\min} około 0,12 ng/ml, a $C_{\text{średnie}}$ około 0,21 ng/ml. Zbliżone stężenia medroksyprogesteronu octanu obserwowano u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Ponad 90% medroksyprogesteronu octanu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Okres półtrwania doustnie podanego medroksyprogesteronu octanu wynosi około 24 godzin. Medroksyprogesteronu octan podlega znaczącemu metabolizmowi w wątrobie poprzez hydroksylację i koniugację, a metabolity usuwane są wraz z moczem i żółcią. Metabolizm ten nie jest dobrze udokumentowany, nie jest również znana aktywność farmakologiczna jego metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem estradiolu oraz medroksyprogesteronu octanu wykazano spodziewane działanie estrogenowe i progestagenowe. W badaniach nad toksycznością dla układu rozrodczego oba związki powodowały działania niepożądane. Głównie estradiol wykazywał działania embriotoksyczne i wywoływał feminizację płodów męskich. Medroksyprogesteron wykazywał działania embriotoksyczne i wywoływał efekt antyandrogeniczny u płodów męskich

i maskulinizację u płodów żeńskich. Nie jest znany związek powyższych danych z ekspozycją ludzi na działanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.6). Odnośnie innych działań przedklinicznych, działanie toksyczne estradiolu walerianianu i medroksyprogesteronu octanu jest dobrze poznane i nie objawia się żadnymi szczególnymi zagrożeniami dla zdrowia ludzi, poza wymienionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i głównie odnoszącymi się do HTZ.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, żelatyna, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 szt. – 1 blister po 28 szt.

84 szt. – 3 blistry po 28 szt.

Blister z folii PVC/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Indivina, 1 mg+2,5 mg: 10709

Indivina, 1 mg+5 mg: 10710

Indivina, 2 mg+5 mg: 10711

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**