

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

velbienne 2 mg/1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,0 mg dienogesti ja 1,0 mg östradioolvaleraati (vastab 0,764 mg östradioolile).

INN. *Estradioli valeras, dienogestum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 58,22 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tabletid on heleroosad, ümmargused, läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud rohkem kui üks aasta.

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Kuidas alustada velbienne võtmist

Naised, kes ei võta hormoonasendusravi (HAR) või naised, kes viiakse üle teiselt kombineeritud HAR preparaadilt, mida võetakse pidevalt, võivad ravi alustada igal ajal.

Naised, kes viiakse üle HARi pidevalt järjestikuselt raviskeemilt, alustavad ravi järgmisel päeval pärast eelmise raviskeemi lõpetamist.

Naised, kes viiakse üle tsükliliselt HARi skeemilt, alustavad ravi järgmisel päeval pärast ravivaba perioodi lõppemist.

Annustamine

Üks tablett ööpäevas. Üks blisterpakend sisaldab tablette 28 ravipäevaks.

Manustamisviis

Tabletid neelatakse tervelt vähese vedelikuga. Ravi on pidev, st uue pakendiga alustatakse kohe pärast eelmist, ilma vahepausi tegemata. Tabletid võetakse eelistatult iga päev samal kellaajal. Juhul kui tablett ununeb võtmata, tuleb see võtta niipea kui võimalik. Kui möödunud on üle 24 tunni, siis ei ole vaja võtta lisatabletti. Kui vahele jääb mitu tabletti, on võimalik veritsuse teke.

Postmenopausi sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks peab alati kasutama väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev, kahtlustatav või varasem rinnanäärmevähk;
- Teadaolev või kahtlustatav östrogeensõltuv pahaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk);
- Ebaselge põhjusega vereeritus suguteedest;
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- Varasem või käesolev venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuemboolia);
- Teadaolev trombofiilne häire (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4);
- Aktiivne või hiljutine arteriaalne trombemboolne haigus (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- Äge maksahaigus või anamneesis maksahaigus, kuni maksafunktsiooni analüüsid ei ole normaliseerunud;
- Teadaolev ülitundlikkus toimeainete või mis tahes abiainete suhtes;
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HARi tohib postmenopausi sümptomite raviks alustada üksnes juhul, kui sümptomid tuntavalt halvendavad inimese elukvaliteeti. Kõikidel juhtudel tuleb vähemalt üks kord aastas hinnata riski ja kasu suhet, kusjuures HARi tohib jätkata üksnes nii kaua, kuni kasu kaalub üles riski.

Tõendusmaterjali HARi kasutamisega seotud riskide kohta enneaegse menopausi korral on vähe. Et noorte naiste puhul on absoluutne risk väiksem, võib nende naiste puhul kasu-riski suhe olla isegi soodsam kui vanematel naistel.

Meditsiiniline läbivaatus/jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või uuesti alustamist tuleb koguda täielik isiklik ja perekonna anamnees. Sellest ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel lähtutakse füüsilise läbivaatuse korraldamisel (sh väikevaagna ja rinnanäärmete uuringud). Ravi ajal on soovitatavad perioodilised kontroll-läbivaatused, mille sagedus ja iseloom kohandatakse vastavalt naise individuaalsetele vajadustele. Naistele tuleb selgitada, millistest muutustest rindades on vaja koheselt teavitada oma arsti või meditsiiniõde (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Teostatavad uuringud, sh mammograafia, tuleb teostada tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ning vastavalt naise individuaalsetele kliinilistele vajadustele.

Seisundid, mis vajavad jälgimist

Kui midagi järgnevast esineb patsiendil praegu, on esinenud varem ja/või on süvenenud raseduse ajal või varasema hormoonravi ajal, peab patsient olema hoolika järelevalve all. Tuleb arvestada asjaoluga, et need seisundid võivad korduda või süveneda ka ravi ajal velbienne'ga. Sellised seisundid on eeskätt:

- leiomiüoom (emaka fibroidid) või endometriosis;
- trombemboolsete häirete riskitegurid (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajate riskitegurid, nt rinnanäärmevähk 1. astme sugulasel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksa adenoom);
- suhkurtõbi, koos vaskulaarse kahjustusega või ilma;
- kolelitiaas;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks:

Ravi tuleb lõpetada, kui ilmneb vastunäidustus või järgmistes olukordades:

- ikterus või maksafunktsiooni halvenemine;
- oluline vererõhu tõus;
- migreeni-tüüpi peavalu teke;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

- Intaktse emakaga naistel on risk endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi tekkeks suurenenud, kui östrogeeni manustatakse monoterapiana pikema aja jooksul. Östrogeeni monoterapia kasutajatel on teatatud riski suurenemisest endomeetriumi vähi tekkeks võrreldes mittekasutajatega, kusjuures risk võib olla 2...12 korda suurem, sõltuvalt ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Pärast ravi lõpetamist võib kõrgeenenud risk jääda püsima vähemalt 10 aastaks.
- Progestageeni tsükliline lisamine raviskeemi vähemalt 12 päevaks iga kuu/28-päevase tsükli kohta või pidev ravi kombineeritud östrogeeni ja progestageeni sisaldava preparaadiga hoiab mitte-hüsterektomiseeritud naistel ära lisariski, mis esineb östrogeeni monoterapia HARi kasutamisel.
- Esimestel ravikuudel võib esineda määrimist ja läbilöögiveritsust. Kui läbilöögiveritsused või määrimised algavad alles pärast mõni aeg kestnud ravi või ei lõpe pärast ravi katkestamist, siis on see piisav põhjus patsiendi uurimiseks, sh endomeetriumi biopsia, et välistada pahalooline protsess endomeetriumis.

Rinnanäärmevähk

Üldiselt viitavad tõendid rinnanäärmevähi riski suurenemisele naistel, kes võtavad kombineeritud östrogeeni ja progestageeni preparaate ja võimalik, et risk on suurenenud ka östrogeeni monoterapia HARi preparaatide kasutajatel. Risk sõltub HARi võtmise kestusest.

Kombineeritud ravi östrogeeni ja progestageeniga

Randomiseeritud platseebokontolliga uuring WHI (*Women's Health Initiative*) ja epidemioloogilised uuringud on andnud ühesuguseid tulemusi, mis näitavad, et kombineeritud östrogeeni ja progestageeni sisaldava HARi puhul on naistel suurenenud risk rinnanäärmevähi tekkeks, mis ilmneb ligikaudu 3-aastase ravi järel (vt lõik 4.8).

Östrogeeni monoterapia

WHI uuringus ei tuvastatud suurenenud riski rinnanäärmevähi tekkeks hüsterektomiseeritud naistel, kes kasutasid östrogeeni monoterapia HARi. Jälgimisuuringutes on peamiselt teatatud vähesest riski suurenemisest rinnanäärmevähi diagnoosimiseks, mis on oluliselt väiksem võrreldes riskiga, mis esineb östrogeeni ja progestageeni kombinatsioonide kasutajatel (vt lõik 4.8).

Selline lisarisk ilmneb pärast mõneaastast kasutamist, kuid taandub ravieelsele tasemele mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

HAR, eeskätt östrogeen-progestageen kombineeritud ravi, suurendab mammograafilise kujutiste tihedust, mis võib raskendada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb tunduvalt harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI- uuring näitavad, et kombineeritud hormoonasendusravimite kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

- HARi on seostatud 1,3...3-kordselt suurenenud riskiga venoosse trombemboolia (VTE) tekkeks, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Sellise sündmuse esinemine on tõenäolisem HARi kasutamise esimese aasta jooksul, mitte edaspidi.
- Patsientidel, kellel on teadaolev trombofiilne haigus, on suurem risk VTE tekkeks ja HAR võib seda riski suurendada. HAR on seetõttu neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- VTE üldteada riskitegurid on östrogeenide kasutamine, kõrge vanus, suur kirurgiline operatsioon, pikaajaline immobilisatsioon, ülekaalulisus ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk. Puudub ühtne seisukoht veenivarikoosi võimaliku rolli kohta VTE tekkes. Sarnaselt kõigi postoperatiivsete patsientidega tuleb kaaluda profülaktilisi meetmeid VTE ennetamiseks pärast kirurgilist operatsiooni. Kui ees seisab plaanilisele operatsioonile järgnev prolongeeritud immobilisatsioon, on soovitatav 4 kuni 6 nädalat enne seda HARi ravi ajutiselt peatada. Ravi ei jätkata enne, kui naise liikuvus on täielikult taastunud.
- Naistele, kelle isiklikus anamneesis VTE ei esine, kuid kelle esimese astme sugulastel on esinenud tromboos noores eas, võib pakkuda skriininguuringut pärast hoolikat nõustamist uuringu piiratuse osas (skriininguuringu abil on võimalik tuvastada vaid osa trombofiilsetest häiretest). Kui avastatakse trombofiilne häire, mis erineb perekonnaliikmetel esinenud tromboosist või kui defekt on raske (nt antitrombiini, proteiin S või proteiin C puudulikkus või kombineeritud defektid), siis on HAR vastunäidustatud.
- Naiste puhul, kes juba saavad pikaajalist antikoagulant-ravi, on vajalik HARi kasu/riski hoolikas kaalumine.
- Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravi lõpetada. Patsientidele tuleb selgitada, et nad peavad otsekohe pöörduma arsti poole, kui neil ilmnevad võimalikule trombembooliale viitavad sümptomid (nt valulik turse jalas, järsku tekkinud valu rinnus, düspnoe).

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrolluuringutes ei ole leitud tõendeid, et naised, kas südame isheemiatõvega või ilma, kes said kombineeritud HARi östrogeeni ja progestageeniga, oleks kaitstud müokardiinfarkti eest.

Kombineeritud ravi östrogeeni ja progestageeniga

Kombineeritud östrogeeni+progestageeni HARi ajal on suhteline risk südame isheemiatõve tekkeks veidi suurenenud. Nagu ravieelne absoluutne risk südame isheemiatõve tekkeks on tugevasti sõltuv patsiendi vanusest, nii on ka südame isheemiatõve lisajuhtude arv östrogeeni+progestageeni kasutajate seas väga väike tervetel naistel, kellel menopausist on möödunud vähem aega, kuid see suureneb koos vanusega.

Östrogeeni monoterapia

Randomiseeritud kontrollitud andmed ei näita suurenenud riski südame isheemiatõve tekkeks hüsterektomiseeritud naistel, kes kasutavad östrogeeni monoterapiat.

Isheemiline insult

Kombineeritud ravi östrogeeni ja progestageeniga ja östrogeeni monoterapia puhul esineb kuni 1,5-kordselt suurenenud risk isheemilise insuldi tekkeks. Suhteline risk ei muutu vanusega ega ajaga, mis on möödunud menopausist. Et ravieelne insuldirisk on siiski tugevalt vanusest sõltuv, siis suureneb ka HARi kasutajate üldine insuldirisk koos vanusega (vt lõik 4.8).

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu südame- või neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Terminaalse renaalse puudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest võib eeldada, et neil on vereringes tsirkuleeriva östradioolvaleraadi ja dienogesti sisaldus suurenenud.

- Olemasoleva hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeenasendusravi või hormoonasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel on selle seisundi puhul teatatud östrogeenravi tõttu oluliselt suurenenud plasma triglütseriidide sisaldusest, mis põhjustas pankreatiiti.

- Östrogeenid suurendavad veres türoksiini siduva globuliini (TBG, *thyroid binding globulin*) taset, mis viib kilpnäärme hormooni ringleva koguhulga suurenemiseni. Seda näitavad proteiiniga seotud joodi (PBI, *protein-bound iodine*), T₄ tasemed (kolonn- või radioimmuunuurin) või T₃ tasemed (radioimmuunuurin). T₃ resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T₄ ja vaba T₃ kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste siduvate proteiinide sisaldus, nt kortikoidi siduv globuliin (CBG, *corticoid binding globulin*), suguhormoonide siduv globuliin (SHBG, *sex-hormone-binding globulin*), mis viib vastavalt ringlevas veres kortikosteroidide ja suguhormoonide sisalduse suurenemiseni. Vaba või bioloogiliselt aktiivse hormooni kontsentratsioon ei muutu. Suurened võib ka teiste plasmavalkude sisaldus (angiotensinogeen/reniini substraat, alfa-I-antitripsiin, tseruloplasmiin).

- HARi kasutamine ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid, et võimalik on dementsuse riski suurenemine naistel, kes alustavad pideva kombineeritud või östrogeeni monoterapia HARi kasutamist pärast 65 aastat.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid põhjustada või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Hoiatused seoses abiainetega

Tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktoosipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed teiste ravimitega

Östrogeeni ja dienogesti metabolism võib suurened, kui samaaegselt kasutatakse aineid, mis teadaolevalt indutseerivad ravimite metabolismil osalevaid ensüüme, nimelt tsütokroom 450 ensüüme. Sellised ravimid on nt antikonvulsandid (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonide vastased ained (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviir ja nelfinaviir, mis on teadaolevalt tugevad inhibiitorid, omavad kontrastina indutseerivaid omadusi, kui neid kasutada samaaegselt steroidhormoonidega. Taimsed ravimid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*), võivad indutseerida östrogeeni ja dienogesti metabolismi. Kliiniliselt tähendab östrogeeni ja dienogesti metabolismi kiirenemine seda, et nende ainete toime võib nõrgeneda ja võimalik on emaka veritsuste iseloomu muutumine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

velbienne ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal. Kui naine rasestub velbienne võtmise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

Dienogesti kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mida saaks seostada dienogesti progestageensete toimetega (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada. Siiani on enamik epidemioloogilisi uuringuid andnud tulemuseks, et tahtmatu loote ekspositsioon östrogeenide ja teiste progestageenide kombinatsioonidele ei põhjusta teratogeenseid või lootetoksilisi toimeid.

Imetamine

velbienne ei ole näidustatud kasutamiseks imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevas tabelis (Organsüsteemi klass MedDRA versioon 8.0) on esitatud velbienne kõrvaltoimed esinemissageduste järgi. Esinemissagedused on leitud kõrvaltoime avaldumise sageduste alusel, mis registreeriti neljas III faasi kliinilises uuringus (n = 538 naist) ja millel eeldatavasti oli vähemalt võimalik seos velbienne kasutamisega.

Organsüsteemi klass MedDRA versioon 8.0	Sage ≥ 1/100, < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000, < 1/100
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu suurenemine
Psühhiaatrilised häired		Depressioon <i>Anorexia nervosa</i> Agressiivsus Somnolentsus Unetus Närvilisus Anorgasmia Libiido langus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen Pearinglus Paresteesia Hüperkineesia
Vaskulaarsed häired		Venoosne tromboos (valu jalas) Tromboflebiit Hüpertensioon Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu Kõhulahtisus Oksendamine Kõhukinnisus Kõhupuhitus Suukuivus
Maksa ja sapiteede häired		Sapiteede valu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Psoriaas Akne Kihelus Suurenenud higistamine Kuiv nahk
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihavalu Jalakrambid
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Emaka / tupe veritsus, sh määrimine (veritsuse ebaregulaarsused taanduvad tavaliselt ravi jätkamisel) Valu rinnanäärmetes Kuumahood	Endomeetriumi häire Vaginaalne kandidiaas Düsmenorröa Genitaalide kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Generaliseerunud tursed / Näoturse / Tursed Kurnatus

Rinnanäärmevähk

Enam kui 5 aastat östrogeen-progestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordset suurenemist.

Östrogeeni monoterapia korral on riski suurenemine oluliselt väiksem võrreldes östrogeen-progestageeni kombinatsioonipreparaatide kasutajatega.

Riski tase sõltub ravi kestusest (vt lõik 4.4).

Järgnevalt on esitatud uuringutulemused suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringust (WHI-uuring) ja suurimast epidemioloogilisest uuringust (MWS-uuring, *Million Women Study*).

Million Women uuring - hinnanguline lisarisk rinnanäärmevähi tekkeks pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud 1000 HARi mitte kunagi kasutanud naise kohta 5 aasta jooksul*	Riskisuhe ja 95%CI #	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
Östrogeeni monoterapiat sisaldav HAR			
20...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeeni-progestageeni kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)
* Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides # Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiv, vaid suureneb koos ravi kestuse pikenedamisega Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus on EL riikides erinev, siis muutub proportsionaalselt ka rinnanäärmevähi lisajuhtude arv CI = usaldusintervall			

US WHI uuringud - lisarisk rinnanäärmevähi tekkeks pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95%CI	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta 5 aastase kasutamise jooksul (95% CI)
CEE östrogeeni monoterapia			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0) *
CEE+MPA östrogeen ja progestageen¹			
50...79	14	1,2 (1,0...1,5)	+4 (0...9)
CEE: konjugeeritud hobuse östrogeenid (<i>conjugated equine estrogens</i>) MPA: medroksüprogesteroonatsetaat * WHI uuring emakata naistel, milles ei täheldatud rinnanäärmevähi riski suurenemist ¹ Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HARi kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel CI = usaldusintervall			

Endomeetriumi vähk

Postmenopausis, emakaga naised

Risk endomeetriumi vähi tekkeks on ligikaudu 5 juhtu iga 1000 emakaga naise kohta, kes ei kasuta HARi.

Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada östrogeeni monoterapiat sisaldavat HARi, sest see suurendab riski endomeetriumi vähi tekkeks (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt östrogeeni monoterapia kestusest ja östrogeeni annusest on endomeetriumi vähi riski suurenemine erinevates epidemioloogilistes uuringutes ulatunud 5-st kuni 55 lisajuhtuni, mis on diagnoositud iga 1000 naise kohta vanuses 50 kuni 65 eluaastat.

Progestageeni lisamine östrogeeni monoterapiale vähemalt 12 päeval tsükli jooksul neutraliseerib selle riski suurenemise. *Million Women* uuringus kasutati viie aasta jooksul kombineeritud (järjestikust või pidevat) HARi, ilma et risk endomeetriumi vähi tekkeks oleks suurenenud (riskisuhe 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavähk

Ainult östrogeeni või östrogeen-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50–54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50–54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000st.

Risk venoosse trombemboolia tekkeks

HARi on seostatud venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenitromboosi või kopsuemboolia suhtelise riski 1,3...3-kordse suurenemisega. Selliste sündmuste esinemine on tõenäolisem HARi kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). Siinkohal on esitatud WHI uuringu tulemused.

WHI uuringud - lisarisk VTE tekkeks 5-aastase ravi korral

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95%CI	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta
Suukaudne östrogeeni monoterapia *			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne kombineeritud ravi östrogeeni ja progestageeniga			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)
* Uuring emakata naistel CI = usaldusintervall			

Risk südame isheemiatõve tekkeks

Risk südame isheemiatõve tekkeks on veidi suurenenud kombineeritud östrogeeni ja progestageeni sisaldava HARi kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Risk isheemilise insuldi tekkeks

Östrogeeni monoterapia ja östrogeen+progestageen-ravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi riski kuni 1,5-kordse suhtelise suurenemisega. Hemorraagilise insuldi risk HARi kasutamise ajal ei suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu patsiendi vanusest ega ravi kestusest, kuid ravieelselt on risk vanusest sõltuv. Üldine risk insuldi tekkeks HARi kasutavatel naistel suureneb koos vanusega - vt lõik 4.4.

WHI kombineeritud uuringud - lisarisk isheemilise insuldi* tekkeks 5-aastase ravi korral

Vanusevahemik (aastates)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95%CI	Lisajuhud 1000 HARi kasutaja kohta
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)
* isheemilist ja hemorraagilist insulti ei ole võrreldud CI = usaldusintervall			

Lisaks on seoses östrogeen/progestageen-raviga teatatud teistest kõrvaltoimetest:

- sapipõiepõletik;
- naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasmid, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur;

- võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).

Eksogeensete östrogeenide kasutamine päriliku angioödeemiga naistel võib tugevdada angioödeemi sümptomeid (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Akuutse toksilisuse uuringutes leiti, et isegi juhul, kui kogemata on võetud mitmekordne raviannus, ei ole oodata mingit riski akuutse toksilisuse tekkeks. Üleannustamine võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ning mõnedel naistel võib tekkida menstruaaltsüklihäired. Spetsiifilist antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03FA

Östradioolvaleraat: toimeaine 17-beeta-östradiool on keemiliselt ja bioloogiliselt identne endogeense inimese östradiooliga. 1 mg östradioolvaleraati vastab 0,76 mg-le 17-beeta-östradioolile. See kompenseerib menopausieas naiste organismis östrogeenide sekretsiooni vähenemist ning leevendab seeläbi menopausist tingitud sümptomeid.

Dienogest: dienogest on sünteetiline progestageen.

Östrogeenid soodustavad endomeetriumi vohamist, östrogeenide manustamine suurendab riski endomeetriumi hüperplaasia ja vähi tekkeks. Progestageeni lisamine võimaldab suurepäraselt tasakaalustada östrogeenide poolt indutseeritud riski endomeetriumi hüperplaasia arenemiseks naistel, kelle emakas ei ole eemaldatud.

Teave kliinilistest uuringutest

- Leevendus östrogeeni defitsiidi sümptomitele ja veritsusmustrile paranemine
Menopausi sümptomid leevendusid juba esimestel ravinädalatel.
10. kuni 12. ravikuul oli 89% naistest saavutanud amenorröa.
Esimese kolme ravikuu jooksul esines ebaregulaarset veritsust ja/või määrimist 27,1% naistest.
10. kuni 12. ravikuul esines seda vaid 11% naistest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Östradioolvaleraat

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub östradioolvaleraat täielikult. Lõhustumine östradiooliks ja palderjanhappeks toimub soolestiku limaskestast kaudu imendumise ajal või esmase maksapassaaži käigus.

Jaotumine

Pärast 2 mg dienogest / 1 mg östradioolvaleraat preparaadi suukaudset manustamist täheldati östradiooli taseme kergeid järk-järgulisi muutusi 24-tunnise manustamisintervalli jooksul.

Östradiol seondub mitte-spetsiifiliselt seerumi albumiinile ja spetsiifiliselt SHBG-le. Vaid 1...2% ringlevast östradiolist esineb vaba steroidina, 40...45% on seondunud SHBG-le. Östradioli näiv jaotusmaht pärast ühekordset intravenooset manustamist on ligikaudu 1 l/kg.

Biotransformatsioon

See suurendab loomuliku östradioli ja selle metaboliitide - östrooni ja östrioli taset. Palderjanhape läbib kiire metabolismi. Suukaudsel manustamisel on 3...6% annusest vahetult biosaadav östradioolina.

Östradioli maksimaalne kontsentratsioon seerumis, 21 pikogrammi/ml saabub ligikaudu 6 tundi pärast 2 mg dienogest / 1 mg östradioolvaleraat preparaadi ühekordset manustamist.

Eritumine

Östradioli näiv poolväärtusaeg on 20 h. Selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, vaid 10% eritub väljaheitega.

Tasakaaluseisundi kontsentratsioonid

Östradioli farmakokineetika sõltub SHBG tasemest. Pärast igapäevast ravimi manustamist suurenevad ravimi tasemed seerumis ligikaudu 2,2 korda ja saavutavad tasakaaluseisundi kontsentratsioonid pärast 4...7-päevast ravi. Minimaalsed, maksimaalsed ja keskmised östradioli kontsentratsioonid seerumis on tasakaaluseisundis vastavalt 21 pikogrammi/ml, 43 pikogrammi/ml ja 33 pikogrammi/ml.

- Dienogest

Imendumine

Suukaudselt manustatud dienogest imendub kiiresti ja pea täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, 49 nanogrammi/ml saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast 2 mg dienogest / 1 mg östradioolvaleraat preparaadi ühekordset manustamist. Biosaadavus on ligikaudu 91%. Dienogesti farmakokineetika on annusega proportsionaalne annusevahemikus 1...8 mg/kg.

Jaotumine

Dienogest seondub seerumi albumiinile ja ei seonu suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG) ega kortikoidide siduva globuliiniga (CBG). 10% aine üldkontsentratsioonist seerumis esineb vaba steroidina, 90% on mittespetsiifiliselt albumiinile seondunud. Dienogesti näiv jaotusmaht (Vd/F) on postmenopausis naistel 51 l.

Biotransformatsioon

Dienogesti metabolism toimub pea täielikult steroidide metabolismi teadaolevaid radasid pidi (hüdrosüleerimine, konjugeerimine), mille käigus moodustuvad endokrinoloogilises mõttes peamiselt inaktiivsed metaboliidid. Metaboliidid erituvad väga kiiresti, nii et plasmas on domineerivaks fraktsiooniks muutumatu dienogest. Metaboolse kliirensi kiirus seerumis (Cl/F) on 55 ml/min.

Eritumine

Pärast 2 mg dienogest / 1 mg östradioolvaleraat preparaadi manustamist on dienogesti terminaalne poolväärtusaeg postmenopausis naistel 10,5 h. Suukaudselt manustatud annusest 0,1 mg/kg eritub dienogest metaboliitidena uriini/väljaheitega vahekorras 3:1. Metaboliitide renaalset eritumist poolväärtusaeg on 14 tundi. Suukaudse manustamise järgselt eritub ligikaudu 86% annusest 6 päevaga, kusjuures suurem osa sellest eritub esimese 24 tunni jooksul, enamasti uriiniga.

Tasakaaluseisundid

Dienogesti tasakaaluseisund ei sõltu SHBG tasemest. Pärast ravimi igapäevast manustamist suureneb aine kontsentratsioon seerumis ligikaudu 1,3 korda ja saavutab tasakaaluseisundi pärast 3...4 päeva kestnud ravi. Dienogesti farmakokineetika pärast 2 mg dienogest / 1 mg östradioolvaleraat preparaadi korduvat manustamist on tuletatav üksikannuse farmakokineetikast. Dienogesti minimaalsed, maksimaalsed ja keskmised kontsentratsioonid seerumis tasakaaluseisundi tingimustes on vastavalt 9 nanogrammi/ml, 60 nanogrammi/ml ja 25 nanogrammi/ml.

Puuduvad farmakokineetilised andmed velbienne kohta neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östradiool: Östradiooli ohutusprofiil on hästi teada. Puuduvad ravimi määrajale asjakohased prekliinilised andmed, mida ei ole juba eelnevalt käsitletud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Dienogest: Farmakoloogilise ohutuse, üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali konventsionaalsetest uuringutest saadud prekliinilised andmed ei näita spetsiifilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Povidoon K30

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool/PEG 3350

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blister.

Saadaval karpides, mis sisaldavad 28, 3 x 28 või 6 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Exeltis Baltics
Islandijos pl. 209A
Kaunas, LT-49163
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

850914

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.12.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019