

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTIVEVILLE® 1 mg/0,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet östradiol 1 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 0,5 mg içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir) 37 mg içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, film-kaplı, yuvarlak, 6 mm çaplı her iki yüzü dışbükey tabletler. Tabletlerin bir yüzüne NOVO 288 ve diğerine Apis öküzü kazınmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bir yıldan daha uzun süredir adet görmeyen postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği semptomları için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

Osteoporozun önlenmesi için onaylanmış diğer tıbbi ürünlerin kontrendike olduğu veya toleransının olmadığı, gelecekte kırık oluşma riski yüksek postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi.

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ACTIVEVILLE®, uterusu yerinde olan kadınlar için tasarlanmış kesintisiz kombine bir HRT ürünüdür.

Pozoloji:

Her gün bir tablet, kesintisiz ve oral olarak tercihen günün aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve sürdürülmesi için en düşük etkin doz en kısa süre ile kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Üç aylık tedavi sonrası alınan yanıt, semptom iyileşmesi için yetersiz ise, yüksek doz kombinasyon ürününe geçiş endike olabilir.

Uygulama şekli:

HRT almayan ve amenoreli kadınlarda veya diğer kesintisiz kombine HRT ürününden transfer olan kadınlarda ACTIVELLE® tedavisi uygun olan herhangi bir günde başlanabilir. Ardışık bir HRT ürününden transfer olacak kadınlarda tedavi, çekilme kanamaları sonlandıktan sonra başlamalıdır.

Eğer hasta bir tablet almayı unutursa, unutulmuş tablet devam eden on iki saat içerisinde alınmalıdır. Eğer 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş ise unutulmuş tablet atılmalıdır. Bir dozun unutulması ara kanama ve lekelenme ihtimalini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. ACTIVELLE®'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerinin artması beklendiğinden son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi durumunda kontrendikedir.

Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu) durumunda tedavi yakından takip edilmeli, sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkarsa tedavi durdurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bu tıbbi ürün sadece postmenopozal kadınlarda endikedir ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmiş veya mevcut venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (protein C, protein S ya da antitrombin eksikliği (bakınız bölüm 4.4))
- Aktif veya geçmiş arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi

- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri
- Gebelik

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisinde, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için HRT başlatılmalıdır. Tüm durumlarda, en azından senelik olarak, risk ve faydaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faydaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Erken menopoz tedavisinde HRT kullanımına bağlı risklere dair kanıtlar kısıtlıdır. Daha genç kadınlardaki mutlak risk seviyesinin düşük olmasına bağlı olarak bu gruptaki risk yarar dengesi daha yaşlı kadınlara göre daha olumludur.

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Tıbbi muayene/takip

HRT'ye başlanmadan ya da kesilmiş tedaviye yeniden başlanmadan önce, tıbbi açıdan tam bir kişisel ve ailesel öykü alınmalıdır. Fizik (meme ve pelvisi kapsayan) muayene, bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasındaki sıklığı ve yöntemi her kadına göre bireyselleştirilmiş periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlara, göğüslerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmesi gerektiği (lütfen “Meme kanseri” bölümüne bakınız) öğütlenmelidir. Mamografi gibi uygun görüntüleme yöntemlerini içeren incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun yapılmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

Takip edilmesi gerekli durumlar

Aşağıdaki durumların herhangi birinin varlığında, daha önce oluşmuşsa ve/veya hamilelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlenmişse, hasta yakından takip edilmelidir. Bu durumların ACTIVELLE® tedavisi sırasında yeniden oluşabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörleri (bakınız “Venöz tromboembolizm”)
- Östrojene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelityazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (bakınız “Endometriyal hiperplazi ve karsinoma”)
- Epilepsi

- Astım
- Otoskleroz.

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında önemli artış
- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Gebelik.

Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

Uterusu yerinde olan kadınlarda östrojenler tek başına ve uzun süre uygulandığında endometriyal hiperplazi ve kanser riski artmaktadır. Endometriyal kanser riskindeki artışın, tek başına östrojen kullananlarda kullanmayanlara kıyasla, tedavi süresi ve östrojen dozuna göre değişmekle beraber, 2 ila 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Tedavinin kesilmesini takip eden en az 10 yıl boyunca bu risk yüksek seviyede seyredebilir.

Histerektomi yapılmamış kadınlarda, her 28 gün/aylık siklusta en az 12 gün boyunca bir progestojenin döngüsel olarak ilavesi veya sürekli östrojen-progestojen kombinasyonu verilmesi sadece östrojen içeren HRT ile ilişkili bu riski büyük oranda azaltır.

Tedavinin ilk aylarında lekelenme ve ara kanamalar oluşabilir. Eğer lekelenme veya ara kanamalar tedavinin ilk aylarından sonra devam ederse, tedavi sırasında bir süre sonra görülürse veya tedavi kesildikten sonra devam ederse, endometriyal maligniteyi ekarte etmek için, endometriyal biyopsi dahil olmak üzere sebebi araştırılmalıdır.

Meme kanseri

Genel olarak kanıtlar, kombine östrojen-progestojen alan veya sadece östrojen içeren HRT alan kadınlarda, tedavi süresine bağlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların meta analizi, kombine östrojen-progestojen içeren HRT alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir, bu durum yaklaşık 3 (1-4) sene sonra açık hale gelmektedir (bakınız bölüm 4.8).

Geniş bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi sonlandırdıktan sonra yüksek riskin zamanla azalacağını ve başlangıç değerine dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanım süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT, beş yıldan daha uzun süre alındığında, risk on yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

HRT, özellikle östrojen-progestojen kombinasyon tedavisi, meme kanserinin radyolojik olarak tespit edilmesini olumsuz etkileyebilen, mamografik görüntülerin yoğunluğunu artırmaktadır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve tedavi kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir. WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bakınız bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

HRT, 1.3 ila 3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip bir olayın oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır (bakınız bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler ve HRT bu riski artırabilir. Bu nedenle bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

VTE için genellikle kabul edilen risk faktörleri östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (Beden kütle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben venöz tromboemboliyi önlemek amacıyla profilaktik önlemler düşünülmelidir. Uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu cerrahi durumunda, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması önerilmelidir. Hasta tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Kişisel VTE hikayesi olmayan ancak 1. derece akrabasında genç yaşta tromboz hikayesi olan kadınlar için, kısıtlamalar hakkında dikkatle değerlendirme sonrası tarama önerilebilir (trombofilik kusurların sadece bir kısmı tarama ile tanımlanabilir).

Aile bireylerindeki trombozla ayrı olan trombofilik bozukluk tanımlanmış ise veya "ciddi" (antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu gibi) bozukluk var ise HRT kullanımı kontrendikedir.

Halihazırda kronik antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için yarar/zarar oranının dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

Eğer tedaviye başladıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalara, tromboemboli için potansiyel bir semptomun (örn. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) farkına vardıklarında acilen doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalara göre, KAH olan veya olmayan kadınlarda östrojen-progestojen kombinasyonu veya tek başına östrojen içeren HRT kullanımının miyokard infarktüsüne karşı koruma sağladığına dair bir kanıt yoktur.

Kombine östrojen-progestojen HRT kullananlarda göreceli KAH riski az oranda daha fazladır. KAH temel riski yaşa bağımlı olduğundan, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda östrojen-progestojen kullanımına bağlı ilave KAH olay sayısı çok düşüktür, ancak yaşla beraber artacaktır.

İskemik inme

Kombine östrojen-progestojen ve tek başına östrojen içeren tedavi 1,5 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, yaşla veya menopoz sonrası süre ile değişmez. Ancak, inme temel riski fazlasıyla yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.8).

Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle, kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Hipertrigliseridemi olan kadınlar, östrojen tedavisi aldıkları takdirde plazma trigliseritlerindeki büyük artışların pankreatite yol açtığını bildiren nadir vakaların bulunması nedeniyle, östrojen replasmanı veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Eksojen östrojenler kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarına neden olabilir veya alevlendirebilir.

Östrojenlerin tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırması nedeni ile, proteine bağlı iyot (PBI) olarak değerlendirilen ve T4 seviyeleri (doğrudan veya radyo-immunolojik tayin ile) veya T3 seviyeleri (radyo-immunolojik tayin ile) ile ölçülen, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu artışına sebep olur. T3 geri-alımındaki azalma, TBG artışını gösterir. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri değişmez. Diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir, örn. kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), sırasıyla dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks steroidlerinin artışına sebep olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin ve seruloplazmin).

HRT kullanımı kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağlamaz. 65 yaş sonrası kesintisiz kombine veya sadece östrojen içeren HRT kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır.

ALT yükselmesi

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları için dasabuvir ile ve dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon rejimi ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının (NÜS) 5 katından fazla ALT yükselmesi kombine hormonal

kontraseptifler (KHK) gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Buna ilaveten, glekaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilen hastalar arasında da kombine hormonal kontraseptifler (KHK) gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi gözlenmiştir. Östradiol gibi, etinilöstradiol dışında bir östrojen içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi oranı östrojen almayanlara benzer görülmüştür ancak bu diğer östrojenleri alan kadın sayısının sınırlı olması dolayısıyla dasabuvir ile veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile ve ayrıca glekaprevir/pibrentasvir rejimi ile eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

ACTIVELE® tabletleri laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Östrojenlerin ve progestojenlerin metabolizması, özellikle sitokrom P450 enzimleri gibi ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen antikonvülzanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) benzeri maddelerle birlikte kullanıldığında artabilir.

Ritonavir, telaprevir ve nelfinavir, güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, steroid hormonlarla beraber kullanıldıklarında aksine indükleyici özellikler gösterirler. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, östrojenler ve progestojenlerin metabolizmasını artırabilir.

Östrojenlerin ve progestojenlerin artan metabolizmaları, klinik olarak etkinliğin azalmasına ve uterin kanama profilinin değişimine yol açabilir.

Östrojenli HRT'nin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Östrojen içeren hormon kontraseptiflerin, lamotrijin ile birlikte uygulandığında lamotrijin glukuronidasyonunun indüklenmesi nedeniyle plazma lamotrijin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu durum nöbet kontrolünü azaltabilir. Hormon replasman tedavisi ve lamotrijin arasındaki olası etkileşim üzerinde çalışılmamış olsa da benzer bir etkileşimin olduğu ve iki tıbbi ürünü birlikte kullanan kadınlarda nöbet kontrolünde azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

Dasabuvir ile ve dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile yapılan HCV klinik çalışmalarında, normalin üst sınırının (NÜS) 5 katından fazla ALT yükselmesi kombine hormonal kontraseptifler (KHK) gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Östradiol gibi, etinilöstradiol dışında bir östrojen içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmesi oranı östrojen almayanlara benzer görülmüştür ancak bu diğer östrojenleri alan kadın sayısının sınırlı olması dolayısıyla dasabuvir ile veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyon ilaç rejimi ile ve ayrıca glekaprevir/pibrentasvir rejimi ile eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Hepatik mikrozomal ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesini inhibe eden ilaçlar örn. ketokonazol, ACTIVELLE®'in dolaşımdaki aktif bileşiklerinin seviyelerini artırabilir.

Siklosporinle eş zamanlı kullanımı, karaciğerde siklosporinin metabolizmasını azalttığı için kanda siklosporin, kreatinin ve transaminaz seviyelerinin yükselmesine yol açabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

ACTIVELLE® bir doğum kontrol ilacı (kontraseptif) değildir. Gebeliği önlemek için hala ilave doğum kontrol yöntemi kullanmanız gerekebilir. Öneri için doktorunuza danışınız.

Gebelik dönemi

ACTIVELLE®, gebelik sırasında kontrendikedir.

ACTIVELLE® ile tedavi sırasında gebelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir.

Klinik olarak, maruz kalınan sınırlı sayıdaki hamilelik verisi, noretisteronun fötüs üzerine advers etkilerini göstermiştir. Normalde HRT ve OK (oral kontraseptif) formülasyonlarında kullanılan daha yüksek dozların, dişi fötuslarda erkekleşmeye yol açtığı gözlenmiştir.

Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, yanlışlıkla östrojenler ve progestojenlerin kombinasyonlarına maruz kalan fötuslarda, hiçbir teratojenik veya fötotoksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

ACTIVELLE®, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ACTIVELLE®'in araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim

ACTIVELLE® ile klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen advers (istenmeyen) olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilen vajinal kanamalar ve meme ağrısı/hassasiyettir. Vajinal kanamalar genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk aylarda oluşur. Meme ağrısı genellikle birkaç aylık tedaviden sonra kaybolur. Randomize klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında

ACTIVELE® ile yüksek sıklıkta gözlenen ve genel olarak değerlendirildiğinde tedavi ile ilişkili olduğuna karar verilen bütün advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Yaygın: Genital kandidiyazis veya vajinitis, ayrıca “üreme sistemi ve meme hastalıklarına” bakınız

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ayrıca “deri ve deri altı doku bozukluklarına” bakınız

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Sıvı retansiyonu, ayrıca “genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunlarına” bakınız

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon veya depresyonda kötüleşme

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, migren veya migrende kötüleşme

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit

Seyrek: Derin venöz tromboembolizm, pulmoner embolizm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, karında şişkinlik veya karında rahatsızlık, şişkinlik veya gaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, kılınma veya akne, kaşıntı veya ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Meme ağrısı veya meme hassasiyeti, vajinal kanama

Yaygın: Meme ödemi veya meme büyümesi, rahim fibroidlerinde kötüleşme veya rahim fibroidlerinin yeniden oluşması veya rahim fibroidleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Pazarlama sonrası deneyim

Yukarıda belirtilen advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontane olarak bildirilmiş ve genel olarak ACTIVELLE® tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok düşüktür. (çok seyrek, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)). Satış sonrası deneyim, iyi bilinen advers ilaç reaksiyonları ve genellikle önemsiz olarak kabul edilen bildirimleri içermektedir. Verilen sıklıklar bu bilgi ışığında yorumlanmalıdır:

- İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipleri de kapsayan): Endometrial kanser
- İmmun sistem hastalıkları: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik reaksiyon/şok)
- Psikiyatrik hastalıklar: Uykusuzluk, anksiyete, libidoda azalma, libidoda artış
- Sinir sistemi hastalıkları: Baş dönmesi, inme
- Göz hastalıkları: Görme bozukluğu
- Kardiyak hastalıklar: Miyokard infarktüsü
- Vasküler hastalıklar: Hipertansiyonda kötüleşme
- Gastrointestinal hastalıklar: Dispepsi, kusma
- Hepatobiliyer hastalıklar: Safra kesesi hastalığı, kolelitiazis, kolelitiazistekötüleşme, kolelitiazisinden oluşması.
- Deri ve deri altı doku hastalıkları: Sebore, döküntü, anjiyonörotik ödem
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometrial hiperplazi, vulvovajinal kaşıntı
- Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı.

Östrojen/progestojen tedavisi ile ilişkili olarak bildirilen diğer advers reaksiyonlar:

- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Alopesi, kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- 65 yaş üstü olası demans (bakınız bölüm 4.4)

Meme kanseri riski

5 yıldan daha uzun süre kombine östrojen-progestojen kullanan kadınlarda meme kanseri riski 2 kat daha fazladır.

Sadece östrojen tedavisi kullananlarda herhangi artmış risk, östrojen-progestojen kombinasyonu kullananlara göre daha düşüktür.

Risk seviyesi HRT kullanım süresine bağlıdır (bakınız bölüm 4.4).

Büyük randomize plasebo-kontrollü çalışmanın (WHI çalışması) ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların en geniş meta analizinin sonuçlarına dayalı mutlak risk tahminleri aşağıda özetlenmiştir.

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların en geniş meta analizi – BMI değeri 27 (kg/m²) olan kadınlarda 5 yıllık kullanım sonrası tahmini ek meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç kullanmamış her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans (50-54 yaş)*	Risk oranı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 5 yıldan sonra görülen ek vakalar
Sadece östrojen içeren HRT			
50	13,3	1,2	2,7
Kombine östrojen-progestojen			
50	13,3	1,6	8,0

* 2015 yılında İngiltere'deki BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınların temel insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanserinin insidansı arka planda AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakalar da orantılı olarak değişecektir.

BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınlarda 10 yıllık kullanım sonra tahmini ek meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç kullanmamış her 1.000 kadın için 10 yıllık süreçteki insidans (50-59 yaş)*	Risk oranı	HRT kullanan her 1.000 kadın için 10 yıldan sonra görülen ek vakalar
Sadece östrojen içeren HRT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombine östrojen-progestojen			
50	26,6	1,8	20,8

* 2015 yılında İngiltere'deki BMI değeri 27 (kg / m²) olan kadınların temel insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanserinin insidansı arka planda AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakalar da orantılı olarak değişecektir.

ABD Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması – 5 yıllık kullanım sonrası ek meme kanseri riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1.000 kadında görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
Sadece CEE östrojen içeren			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE + MPA östrojen- progestojen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

*WHI çalışması, uterusu olmayan kadınlarda yapılmıştır ve meme kanserinde risk artışı gösterilmemiştir.

**Analiz, çalışma öncesi HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılı boyunca belirgin risk artışı görülmemiştir. 5 yıllık kullanımdan sonra risk, hiç kullanmayanlara göre yüksektir.

Endometriyal kanser riski

Endometriyal kanser riski, uterusu mevcut olan ve HRT kullanmayan her 1.000 kadında yaklaşık 5'tir.

Uterusu mevcut olan kadınlarda tek başına östrojen içeren HRT kullanımı, endometriyal kanser riskini artırdığı için önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Sadece östrojenin kullanım süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak endometriyal kanser riskinde bildirilen artış, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre 50 ve 65 yaşları arasındaki her 1000 kadında 5 ila 55 ilave vaka arasında değişmektedir.

Sadece östrojen tedavisine her siklusa en az 12 gün bir progestojen eklenmesi bu artmış riski büyük ölçüde azaltır. Milyon Kadın Çalışması'nda 5 yıl kombine (kesintili veya sürekli) HRT kullanımı endometriyal kanser riskini artırmamıştır (risk oranı 1,0 (0,8-1,2)).

Over kanseri riski

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2.000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Venöz tromboembolizm riski

HRT, 1,3 ila 3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip olayların oluşumu, HRT kullanımının ilk yılında daha sıktır (bakınız bölüm 4.4). WHI çalışmasının sonuçları şöyledir:

WHI Çalışması - 5 yıldan daha uzun kullanım sonrası ek VTE riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1.000 kadında görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
Oral sadece-östrojen içeren*			

50 - 59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oral kombine östrojen-progestojen			
50 - 59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Uterusu olmayan kadınlarla yapılmış çalışma

Koroner arter hastalığı (KAH) riski

60 yaş üzeri kombine östrojen-progestojen HRT kullananlarda koroner arter hastalığı riski biraz daha fazladır (bakınız bölüm 4.4).

İskemik inme riski

Kombine östrojen-progestojen ve sadece östrojen tedavisi 1,5 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. HRT kullanımı süresince hemorajik inme riski artmamıştır.

Göreceli risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak, temel risk yaşa çok bağlıdır. HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (bakınız bölüm 4.4).

WHI Çalışması Kombine - 5 yıllık kullanım sonrası ek iskemik inme* riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1.000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1.000 kadında görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
50 - 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* İskemik inme ile hemorajik inme arasında farklılaştırma yapılmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 00 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı kendini bulantı ve kusma ile belli edebilir. Tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Progestojenler ve östrojenler, sabit kombinasyon, noretisteron ve östrojen.

ATC kodu: G03FA01

Etki mekanizması:

Östradiol: Etkin madde, sentetik 17 β -östradiol, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolü ile aynıdır. Menopoza girmiş kadınlardaki östrojen üretimi eksikliğini yerine koyar ve menopoz semptomlarını azaltır.

Östrojenler, menopoz veya overlerin çıkarılmasını takiben kemik kayıplarını önler.

Noretisteron asetat: Doğal bir dişi seks hormonu olan progestojeninkine benzer faaliyeti olan sentetik progestojen. Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestojenin eklenmesi, non-histerektomize kadınlarda östrojenlerle uyarılmış endometrial hiperplazi riskini büyük oranda azaltır.

Farmakodinamik etkiler:

ACTIVEVELLE® ile yapılan klinik çalışmalarda, noretisteron asetat komponentinin eklenmesi, 17 β -östradiolün vazomotor semptomları giderici etkisini artırmıştır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

ACTIVEVELLE®, siklik veya sekansiyel HRT ile ilişkili düzenli çekilme kanamalarını önlemek amacıyla uygulanan sürekli kombine bir hormon replasman tedavisidir. Tedavinin 9–12. ayları arasında kadınların %90'ında amenore (kanama veya lekelenme olmaması) gözlenmiştir. Tedavinin ilk 3 ayında kadınların %27'sinde, 10–12. aylar arasında ise %10'unda kanama ve/veya lekelenme bildirilmiştir.

Menopozda östrojen eksikliği, kemik döngüsünde artış ve kemik kütlelerinde azalma ile ilişkilidir. Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi doza bağlıdır. Östrojenlerle sağlanan koruma, tedavi süresi boyunca devam eder; HRT kesildikten sonra kemik kütlesi kaybı, tedavi almayan kadınlardaki hızda gerçekleşir.

WHI çalışması ve meta-analiz ile değerlendirilmiş klinik çalışmalardan elde edilen veriler, çoğunlukla sağlıklı kadınlarda mevcut HRT kullanımının (tek başına veya bir progestajen ile birlikte), kalça, vertebra ve diğer osteoporotik kırık riskini azalttığını göstermektedir. Düşük kemik mineral yoğunluğu olan ve/veya yerleşik osteoporozu bulunan kadınlarda kırıkların önlenmesine yönelik etki gösterebileceğine dair kanıtlar mevcut olmakla birlikte, bu kanıtlar sınırlıdır.

ACTIVEVELLE®'in kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri, postmenopozal kadınlarda yürütülen iki adet iki yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmalardan birine 327 hasta (47'si ACTIVEVELLE®, 48'i 2 mg estradiol ve 1 mg noretisteron asetat içeren KLİOGEST), diğerine ise 135 hasta (46'sı ACTIVEVELLE®) dahil edilmiştir. Tüm hastalara günde 500–1.000 mg kalsiyum desteği verilmiştir.

ACTIVEVELLE®; kalsiyum destekli plasebo ile karşılaştırıldığında lomber omurga, total kalça, distal radius ve total vücut kemik mineral yoğunluğundaki kaybı anlamlı olarak önlemiştir. Son adet tarihinden itibaren 1–5 yıl geçmiş erken postmenopozal kadınlarda, 2 yıllık tedavi sonunda lomber omurga, femur boynu ve femoral trokanter kemik mineral yoğunluğundaki başlangıca göre yüzde değişim sırasıyla %4,8 $\pm$ 0,6, %1,6 $\pm$ 0,7 ve %4,3 $\pm$ 0,7 olarak saptanmıştır. Aynı parametreler, daha yüksek dozlu kombinasyon (KLİOGEST) ile sırasıyla %5,4 $\pm$ 0,7, %2,9 $\pm$ 0,8 ve %5,0 $\pm$ 0,9 olarak belirlenmiştir.

İki yıllık tedavi sonunda kemik mineral yoğunluğunu koruyan veya artıran kadınların oranı, ACTIVELLE® için %87, KLİOGEST için %91 olarak bildirilmiştir. Ortalama yaşı 58 olan postmenopozal kadınlarda yürütülen bir çalışmada, ACTIVELLE® ile 2 yıllık tedavi sonucunda kemik mineral yoğunluğu lomber omurgada %5,9±0,9, total kalçada %4,2±1,0, distal radiusta %2,1±0,6 ve total vücutta %3,7±0,6 oranında artmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

17β-östradiol

Emilim:

Mikronize formdaki 17β-östradiolün oral uygulanması sonrası, gastrointestinal sistemde hızlı bir emilim meydana gelir.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve 5-8 saat içinde yaklaşık 35 pg/mL'lik (aralık 21-52 pg/mL) bir pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. 17β-östradiolün yarılanma ömrü yaklaşık 12-14 saattir. Dolaşımda SHBG'lere (%37) ve albumine (%61) bağlı bulunurken, sadece yaklaşık %1-2'si serbest haldedir.

Biyotransformasyon:

17β-östradiol esas olarak karaciğer ile bağırsakta ve aynı zamanda diğer hedef organlarda metabolize olur ve metabolize olması sonucunda östron, katekolöstrojenler ve çeşitli östrojen sülfatları ve glukuronidleri de kapsayan daha az aktif ya da inaktif metabolitleri meydana gelir.

Eliminasyon:

Östrojenler hidrolize ve reabsorbe oldukları yerden (enterohepatik dolaşım), safrayla ve esas olarak biyolojik inaktif form şeklinde idrar ile atılırlar.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Noretisteron asetat

Emilim:

Noretisteron asetat oral olarak uygulandıktan sonra hızla emilir ve noretisterona (NET) dönüşür.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve 0,5-1,5 saat içinde yaklaşık 3,9 ng/mL'lik (aralık 1,4 - 6,8 ng/mL) bir pik plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Biyotransformasyon:

NET'in sonlanma yarı ömrü yaklaşık 8-11 saattir. NET, SHBG'ye (%36) ve albumine (%61) bağlanır.

Eliminasyon:

En önemli metabolitleri, temel olarak sülfat veya glukuronid konjugatları olarak idrarla atılan 5 α -dihidro-NET ve tetrahidro-NET izomerleridir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Yaşlılardaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Östrojenlerin akut toksisitesi düşüktür. Hayvan türleri ile hayvan ve insanlar arasındaki belirgin farklılıklardan dolayı prelinik sonuçlar, östrojenlerin insanlarda uygulanması için sınırlı tahmini değerlere sahiptir.

Deney hayvanlarında, östradiol veya östradiol valerat nispeten düşük dozlarda bile embriyoletal etki göstermiş; ürogenital yolda malformasyonlar ve erkek fötuslarda dişileşme belirtileri gözlenmiştir.

Noretisteron, sıçan ve maymunlarda, diğer progestojenler gibi, dişi fötusların erkekleşme belirtilerine sebep olmuştur. Noretisteronun yüksek dozları sonrası, embriyoletal etkiler gözlenmiştir.

Tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel için yapılan konvansiyonel çalışmalara dayalı prelinik veriler, bu kısa ürün bilgisinin içerisindeki diğer bölümlerde anlatılanın dışında insana özgü risk bildirmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)

Mısır nişastası

Kopovidon

Talk

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz

Triasetin

Talk

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin üzerinde saklanmamalıdır.

Buzdolabına konmamalıdır.

Işıktan korumak için kutu dış kartonun içerisinde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Takvimli ve çevrimli kutu içerisinde 1 x 28 tablet

28 tabletlik takvimli ve çevrimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:

- Renkli, saydam olmayan polipropilenden yapılmış taban
- Saydam polistirenden yapılmış halka şekilli kapak
- Renkli saydam olmayan polistirenden yapılmış olan merkezi çevrimli kısım.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.

Beşiktaş / İstanbul

Tel: 0 212 385 40 40

8. RUHSAT NUMARASI

110/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2001

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ