

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTIVELE® 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:

Laktoz monohidrat (37.0 mg/tablet)

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).

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ACTIVELE, 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 ACTIVELE 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. ACTIVELE'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.

#### **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

### **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

faidaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faidaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

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

Dolaşıma bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaşı 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 ACTIVELE 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
- Kolestazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (bakınız “Endometriyal hiperplazi ve karsinoma”)
- Epilepsi
- Astım
- Otosklerozis.

#### 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
- Hamilelik.

### Endometrial hiperplazi ve karsinoma

Uterusu yerinde olan kadınlarda östrojenler tek başına ve uzun süre uygulandığında endometrial hiperplazi ve kanser riski artmaktadır. Endometrial 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 progestagenin döngüsel olarak ilavesi veya sürekli östrojen-progestagen 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, endometrial maligniteyi ekarte etmek için, endometrial biyopsi dahil olmak üzere sebebi araştırılmalıdır.

### Meme kanseri

Bütün kanıtlar, kombine östrojen-progestagen alan ve ayrıca muhtemelen sadece östrojen içeren HRT alan kadınlarda, tedavi süresine bağımlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) ve epidemiyolojik çalışmalar, östrojen-progestagen içeren HRT alan kadınlarda yaklaşık 3 yıl sonra beliren meme kanseri riskinin arttığı tespitinde tutarlıdır. (bakınız bölüm 4.8).

Risk artışı, ilacın alınmaya başlamasını takip eden birkaç yıl içinde ortaya çıkmaktadır ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç yıl (en fazla beş yıl) içinde başlangıç değerlerine dönmektedir.

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

### Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden çok daha nadirdir. Geniş bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestagen HRT alan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir. WHI çalışması dahil diğer bazı çalışmalar göstermektedir ki kombine HRT kullanımı benzer veya biraz daha düşük risk ile ilişkilidir (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 siktir (bakınız bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler ve HRT bu riski artırabilir. Bu yüzden 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  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), hamilelik/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 önlemlere titizlikle dikkat edilmelidir. Uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu cerrahi durumunda, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması gündeme gelmelidir. Kadın 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-progestagen kombinasyonu veya tek başına östrojen içeren HRT kullanımının miyokard infarktüsüne karşı bir koruma sağladığına dair bir kanıt yoktur.

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

### İskemik inme

Kombine östrojen-progestagen 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.

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.

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Östrojenlerin ve progestagenlerin 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 progestagenlerin metabolizmasını artırabilir.

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

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

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

##### **Gebelik dönemi**

ACTIVELE, hamilelik sırasında endike değildir.

ACTIVELE ile tedavi sırasında hamilelik 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 progestagenlerin kombinasyonlarına maruz kalan fötuslarda, hiçbir teratojenik veya fötotoksik etkiyi göstermemektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

ACTIVELE, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Klinik deneyim

ACTIVELE ile klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen advers (istenmeyen) olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilen vajinal kanamalar ve meme ağrısı/hassasiyetidir. 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

#### **Bağıışıklık 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, 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 yeri sorunları**

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 ACTIVELE 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 bozuklukları: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik reaksiyon/şok)
- Psikiyatrik bozukluklar: Uykusuzluk, anksiyete, libidoda azalma, libidoda artış
- Sinir sistemi bozuklukları: Baş dönmesi, inme
- Göz bozuklukları: Görme bozukluğu
- Kardiyak bozukluklar: Miyokard infarktüsü
- Vasküler bozukluklar: Hipertansiyonda kötüleşme
- Gastrointestinal bozukluklar: Dispepsi, kusma
- Hepatobiliyer bozukluklar: Safra kesesi hastalığı, kolelithiyazis, kolelithiyaziste kötüleşme, kolelithiyazisin yeniden oluşması.
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Sebore, döküntü, anjiyonörotik ödem
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometrial hiperplazi, vulvovajinal kaşıntı
- Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı.

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

- Deri ve derialtı 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-progestagen kullanan kadınlarda meme kanseri riski 2 kat daha fazladır.

Sadece östrojen tedavisi kullananlarda herhangi artmış risk, östrojen-progestagen kombinasyonu kullananlara göre büyük oranda daha düşüktür.

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

Büyük randomize plasebo-kontrollü çalışmaların (WHI çalışması) ve epidemiyolojik çalışmaların (Milyon Kadın Çalışması (MWS)) sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

### **Milyon Kadın Çalışması (MWS) - 5 yıllık kullanım sonrası tahmini ek meme kanseri riski**

| Yaş aralığı (yıl) | Hiç HRT kullanmamış her 1000 hasta için 5 yıllık | Risk oranı** | 5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1000 hastada görülen ek vakalar (%95 |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|

|                                     | süreçteki insidans* |     | güven aralığı) |
|-------------------------------------|---------------------|-----|----------------|
| <b>Sadece östrojen içeren HRT</b>   |                     |     |                |
| 50 - 65                             | 9 -12               | 1.2 | 1-2 (0-3)      |
| <b>Kombine östrojen-progestagen</b> |                     |     |                |
| 50 - 65                             | 9-12                | 1.7 | 6 (5-7)        |

\* Gelişmiş ülkelerdeki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

\*\* Genel risk oranı. Risk oranı sabit değildir ancak kullanım süresindeki artış ile artacaktır.

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

#### US WHI çalışması – 5 yıllık kullanım sonrası ek meme kanseri riski

| Yaş aralığı (yıl)                       | Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı | 5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1000 hastada görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sadece CEE östrojen içeren</b>       |                                                                    |                                 |                                                                                         |
| 50-79                                   | 21                                                                 | 0.8 (0.7-1.0)                   | -4 (-6-0)*                                                                              |
| <b>CEE + MPA östrojen-progestagen**</b> |                                                                    |                                 |                                                                                         |
| 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 1000 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 siklusta en az 12 gün bir progestagen 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 içeren veya kombine östrojen-progestagen içeren HRT'nin kullanımı, tanısı konmuş over kanserine sahip olma riskinin az oranda artışı ile ilişkilendirilmiştir. 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analiz ile halihazırda HRT kullanan kadınlarda, hiç HRT kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56) ile karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığındaki 5 yıl HRT almış kadınlar için bu sayının 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka olması beklenmektedir. HRT almamış 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 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı | 5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1000 hastada görülen ek vakalar (%95 güven aralığı) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oral sadece-östrojen içeren*</b>      |                                                                    |                                 |                                                                                         |
| 50 - 59                                  | 7                                                                  | 1.2 (0.6-2.4)                   | 1 (-3-10)                                                                               |
| <b>Oral kombine östrojen-progestagen</b> |                                                                    |                                 |                                                                                         |
| 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-progestagen kullananlarda koroner arter hastalığı riski biraz daha fazladır (bakınız 4.4).

#### İskemik inme riski

Kombine östrojen-progestagen 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 yıldan daha uzun kullanım sonrası ek iskemik inme\* riski**

| Yaş aralığı (yıl) | Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans | Risk oranı ve %95 güven aralığı | 5 yıldan uzun süre HRT kullanan her 1000 hastada 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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: progestagenler ve östrojenler, sabit kombinasyon.

ATC kodu: G03FA01

Etki mekanizması:

Östradiol: Etkin madde, sentetik 17 $\beta$ -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 progesteronunkine benzer faaliyeti olan sentetik progestagen. Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestagenin eklenmesi, non-histerektomize kadınlarda östrojenlerle uyarılmış endometrial hiperplazi riskini büyük oranda azaltır.

Farmakodinamik etkiler:

ACTIVELE ile yapılan klinik çalışmalarda, noretisteron asetat komponentinin eklenmesi, 17 $\beta$  - östradiolün vazomotor semptomları giderici etkisini artırmıştır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

#### 5.2 Farmakokinetik özellikler

##### Genel özellikler

##### 17 $\beta$ -östradiol

##### Emilim:

Mikronize formdaki 17 $\beta$ -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 barsakta 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.

#### Doğrusal/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 5α-dihidro-NET ve tetrahidro-NET izomerleridir.

#### Doğrusal/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 embriyoleetal etki göstermiş; ürogenital yolda malformasyonlar ve erkek fötuslarda dişileşme belirtileri gözlenmiştir.

Noretisteron, sıçan ve maymunlarda, diğer progestagenler gibi, dişi fötusların erkekleşme belirtilerine sebep olmuştur. Noretisteronun yüksek dozları sonrası, embriyoleetal 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  
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 1x28 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.  
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7  
34335 Etiler - İstanbul Türkiye  
Tel: 0 212 385 40 40  
Faks: 0 212 282 21 20

#### **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**