

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNDİVİNA 1 mg / 5mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde :

Bir tablet; etken madde olarak 1 mg östradiol valerat, 5 mg medroksiprogesteron asetat içerir.

Yardımcı maddeler :

Bir tablet; yardımcı madde olarak 79.5 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

Beyaz, hemen hemen beyaz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İNDİVİNA tablet;

Östrojen eksikliği semptomlarına yönelik olarak

- Menopozdan 3 yıl süre geçmiş hastalarda hormon replasman tedavisi amacı ile
- Osteoporozla yönelik onaylanmış ilaçları tolere edemeyen ya da bu ilaçların kontrendike olduğu hastalarda osteoporoz tedavisi için kullanılır.
- 65 yaş üstü hastalarda deneyimler sınırlıdır.

İNDİVİNA bir kontraseptif değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İNDİVİNA; sürekli hormon yerine koyma amaçlı bir preparat olduğundan; 28 gün boyunca günde 1 tablet olmak üzere sürekli kullanılır. Tablet her gün aynı saatlerde alınması önerilir.

28 günlük tedaviden sonra ara (ilaçsız dönem) gerekli değildir. 28 günlük kullanım ile siklik menstruel kanama olması beklenmemektedir.

Menopoz sonrası hastalar tedaviye hemen başlayabilir.

Daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) almayan veya sürekli kombine HRT tedavisinden geçiş yapanlarda İNDİVİNA tedavisi herhangi uygun bir günde başlanabilir.

Siklik veya ardışık HRT tedavisinden geçiş yapanlarda tedaviye bir önceki siklusun tamamlanmasını takip eden gün başlanmalıdır.

Tedaviye INDIVINA 1 mg / 2.5 mg tabletle başlanması tavsiye edilir. Daha sonra, hastanın tedaviye verdiği klinik cevaba bağlı olarak ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre doz ayarı yapılabilir.

Ara kanamaları önlemek için genellikle 2.5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) yeterlidir. Fakat ara kanama başlamışsa ve devam ediyorsa ve endometriyal bir anomali yoksa, dozaj 5 mg'a (INDIVINA 1 mg/5 mg tablet) çıkartılabilir.

Estrojen eksikliği semptomlarını gidermeye 1 mg östradiol valerat (E₂V) yetmediği takdirde, dozaj 2 mg'a (INDIVINA 2 mg/5 mg tablet) çıkarılabilir.

Uygulama şekli

Ağızdan alınır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

- Eğer karaciğer fonksiyon değerlerinde, anormal yükselmeler, kolestatik ikter ve tromboembolik işaretler görülürse, tedaviye son verilmelidir.
- Böbrek fonksiyon bozukluklarında, östrojen negatif etki göstereceğinden kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstü kadınlardaki tedavi deneyimi sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bilinen, şüphelenilen veya geçmişteki meme kanseri
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene bağımlı malign tümörler (örneğin, endometrium kanseri)
- Tanı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Önceki idiyopatik veya mevcut venöz tromboemboli [derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli]
- Bilinen trombofilik bozukluklar (protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, bkz bölüm 4.4)
- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalık (ör, angina, miyokard infarktüsü)
- Akut ve kronik karaciğer hastalıkları, hamileliğe bağlı ikter ve hepatoz, Dubin Johnson ve Rotor's hastalıkları
- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlık
- Porfiri

- Hamilelik
- Laktasyon
- Serebrovasküler bozukluklar
- Orak hücre anemisi
- Hamilelik herpesi
- Hamilelikte artan otoskleroz
- Endometriozis.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hormon replasman tedavisine yalnızca yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği durumlarda ve yarar/risk oranının titizlikle değerlendirilmesinden sonra başlanmalıdır.

Erken menopozda deneyimler sınırlıdır.

Tıbbi değerlendirme/izleme

HRT'ye başlanması ya da tedaviye devam kararından önce hastanın kişisel ve ailesel tıbbi hikayesi alınmalıdır. Bu bilgiler, kontrendikasyonlar ve önlemler, fizik muayeneye (pelvis ve memeyi de kapsayan) yön vermelidir.

Tedavi sırasında, periyodik kontrollerin sıklık ve mahiyeti hastaya göre belirlenir. Hastalara memelerde farkedebilecekleri hangi değişiklikleri doktor ya da hemşireye bildirmeleri gerektiği açıklanmalıdır (Bkz. meme kanseri). Bireysel klinik gereksinime göre, mamografiyi de içeren incelemeler geçerli yöntemler uyarınca yapılmalıdır.

Yakın gözetim gerektiren durumlar:

İNDİVİNA tedavisi sırasında aşağıdaki rahatsızlıkların nüksedebileceği veya alevlenebileceği hesaba katılmalıdır:

- Leiomyoma (uterus fibroidi) veya endometriozis
- Tromboembolik bozukluk risk faktörü veya hikayesi
- Östrojene bağımlı tümör risk faktörü, örneğin birinci derece akrabada meme kanseri
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (ör, adenom)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren durumlar:

Herhangi bir kontrendikasyon durumunda ve aşağıdakilerin varlığında tedavi kesilmelidir:

- sarılık veya karaciğer fonksiyonunda bozulma
- kan basıncında anlamlı artış
- yeni başlayan migren tipi baş ağrısı
- gebelik

Endometriyal hiperplazi ve kanser:

- Uterusu olan kadınlarda östrojenin tek başına uzun süre kullanılmasıyla endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artmaktadır. Tek başına östrojen kullananlarda, kullanmayanlara göre, östrojen dozu ve tedavi süresine bağlı olarak endometriyal kanser riski 2-12 kat arasında artış göstermektedir (bakınız kısım 4.8). Tedaviyi sonlandırdıktan sonra bu risk en az 10 yıl daha artmış olarak kalabilir.
- Histerektomi yapılmamış kadınlarda ayda veya 28 günlük sürede en az 12 gün boyunca progesteron veya sürekli kombine östrojen-progesteron tedavisi eklenmesi tek başına östrojen içeren HRT ile oluşan artan riski azaltmaktadır.
- Tedavinin başlangıcında ara kanama ve nokta şeklinde kanama oluşabilir. Ara kanama veya nokta şeklinde kanama, tedaviden bir süre sonra oluşuyorsa veya tedavi kesildikten sonra devam ediyorsa, endometriyal kanser riskini ortadan kaldırmak için şekilde endometriyal biyopsi ile neden araştırılmalıdır.

Meme Kanseri

Tüm kanıtlar, kombine östrojen-progesteron veya tek başına östrojen içeren HRT alan kadınlarda bile HRT alım süresine bağlı olarak meme kanseri riskinde artış olduğunu belirtmektedir.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

- Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada (WHI) ve epidemiyolojik çalışmalarda, HRT tedavisi olarak kombine östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınlarda yaklaşık 3 sene içinde belirgin olan meme kanseri riskinde artış bulguları tutarlıdır.

Tek başına östrojen tedavisi

- WHI çalışmasında, tek başına östrojen tedavisi uygulanan histerektomi yapılmış kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış gözlenmemiştir. Gözlemsel çalışmaların büyük kısmı, östrojen progesteron kombinasyonu kullananlarda bulunan sonuçlardan büyük oranda daha düşük meme kanserinde küçük de olsa bir artış bildirmiştir (bakınız kısım 4.8).

Bu artmış risk birkaç yıl içinde belirgin olmakta fakat tedaviyi sonlandırdırmayı takiben birkaç yıl içinde (en fazla 5 yıl) başlangıç düzeyine geri dönmektedir.

Özellikle östrojen progesteron kombine tedavisi içeren HRT, meme kanserinin radyolojik tanısını olumsuz etkileyecek şekilde mamografik görüntülerde yoğunluğu artırır.

Venöz tromboembolizm

- HRT, derin venöz tromboz veya pulmoner emboli gibi venöz tromboembolizm (VTE) gelişmesi riskinin 1.3-3 kat artması ile ilişkilendirilmektedir.
- Bilinen trombofilik durumları olan hastalarda artmış VTE riski vardır ve HRT bu riski artırabilir. Bu yüzden, bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız kısım 4.3)
- Venöz tromboembolizm için genellikle tanımlanmış risk faktörleri, östrojen kullanımı, ileri yaş, major cerrahi, uzun süre hareketsizlik, obesite ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/postpartum dönem ve sistemik lupus eritematozus'tur. Venöz tromboembolizmde variköz venlerin muhtemel rolü üzerinde konsensus yoktur.

- Tüm postoperatif hastalarda, cerrahi sonrası venöz tromboembolizmi önlemek için profilaktik yöntemlerin uygulanmasına azami dikkat edilmelidir. Cerrahi sonrası uzamış hareketsizliğin olabileceği durumlarda, mümkünse 4-6 hafta öncesinde geçici olarak tedavinin kesilmesi düşünülmeli ve hasta hareket edene kadar tedavi başlatılmamalıdır.
- Kendisinde VTE hikayesi olmayıp, fakat birinci derece akrabalarında genç yaşta tromboz hikayesi olan kadınlarda dikkatli bir danışma sonrası tarama önerilebilir (trombofilik bozuklukların yalnızca belli bir kısmı tarama ile belirlenmektedir). Aile bireylerinde tromboz ile seyreden bir trombofilik bozukluk varsa veya bozukluk şiddetli ise (örn. antitrombin, protein S, protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu), HRT kontrendikedir.
- Kronik antikoagülan tedavisi alan kadınlarda HRT tedavisinin yarar-riski açısından dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekir.
Tedavi başlamasını takiben venöz tromboembolizm gelişirse tedavi sonlandırılmalıdır. Hastalar potansiyel tromboembolik semptomları (bacakta ağrılı şişlik, göğüste ani ağrı, dispne) gözlemlerse hemen doktoruna başvurmalıdır.

Koroner arter hastalığı (KAH)

- Randomize klinik çalışmalarda, KAH olan veya olmayan kadınlarda sürekli kombine östrojen-progesteron veya tek başına östrojen kullanımı ile miyokard infarktüsünden korunma üzerine herhangi bir kanıt yoktur.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

Kombine östrojen- progesteron HRT kullanımı sırasında KAH relatif riski hafifçe artmaktadır. KAH başlangıç mutlak riski, yüksek oranda yaşa bağlı olduğundan, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda östrojen-progesteron kullanımına bağlı KAH ekstra vaka sayısı çok düşük olup ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır.

Tek başına östrojen

Randomize kontrollü çalışmalar, tek başına östrojen kullanan histerektomi olmuş kadınlarda KAH riskinde herhangi bir artış saptamamıştır.

İnme

- Kombine östrojen-progesteron tedavisi ve tek başına östrojen tedavisi ile iskemik inme riskinin 1.5 kata varan oranda arttığı gösterilmiştir. Relatif risk, menopoza takiben yaş veya süre ile değişmemektedir. Fakat, başlangıç riski yüksek oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda tüm risk yaşla birlikte artmaktadır (bakınız kısım 4.8)

Over kanseri

Over kanseri meme kanserinden çok daha azdır. Uzun süreli (en az 5-10 yıl) olarak yalnızca östrojen içeren HRT ürünlerini kullanmak ile over kanserinde hafif risk artışı arasında bir ilişki bulmuştur. WHI çalışması dahil bazı çalışmalar, uzun süreli kombine HRT kullanımı ile benzer veya hafifçe daha düşük bir risk olabileceğini belirtmektedir.

Diğer rahatsızlıklar:

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilir, bu nedenle kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatlice gözlenmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakından gözlenmelidir, zira İNDIVİNA'daki etkin maddelerin dolaşımdaki düzeyinin artması beklenmektedir.

Hipertrigliseridemi olan kadınlar HRT sırasında yakından izlenmelidir. Zira bu durumda östrojen tedavisinin nadir de olsa pankreatite yol açan aşırı trigliserit yükselmesi olguları bildirilmiştir.

Östrojenler tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırarak, proteine bağlı iyodür (PBI), T4 düzeyleri (kolon- veya radio-immunoassay ile) veya T3 düzeyleri (radio-immunoassay ile) ile ölçülen dolaşımdaki total tiroid hormonunu artırır. T3'ün reçine içine alımı (uptake) azalır ki bu TBG yükselmesini anlatır. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmez. Serumda kortikoid bağlayıcı globulin (CBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinler de yükselerek, dolaşımdaki sırasıyla kortikosteroidlerin ve seks steroidlerinin düzeylerini artırır. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon konsantrasyonları değişmemektedir. Diğer plazma proteinleri artabilir (angiotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

Sigara içmek tromboz riskini artırır.

Epilepsi, astım, hipertansiyon, kalp ve böbrek fonksiyon bozukluklarında, diyabet ve hipertiroidizm gibi endokrin düzensizliklerinde, ödem ve migren ile ilgili semptomlarda ve depresyon geçirmiş olanlarda, östrojen negatif etki göstereceğinden kullanılmamalıdır.

Kognitif fonksiyonda iyileşme konusunda kesin bir kanıt yoktur. WHI çalışmasında 65 yaşından sonra sürekli kombine konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat başlayan kadınlarda muhtemel demans riskinde artışa ait kanıt mevcuttur. Bu bulguların daha genç postmenopozal kadınlara veya diğer HRT ürünlerine uygulanıp uygulanmayacağı bilinmemektedir.

Bir tablet 79.5 mg Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve antibiyotikler (rifampisin) gibi spesifik olarak sitokrom P450 enzimini stimüle ettiği bilinen ilaçlarla birlikte kullanımında östrojen ve progesteronun metabolizması artabilir.

Tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri ile koagülasyon testlerini etkileyebilir.

Güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, ritonavir ve nelfinavirin, steroid hormonlar ile birlikte kullanıldıklarında indükleyici özellikler sergilerler. St John's wort (Sarı kantaron=*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizmasını indükleyebilir.

Klinik olarak östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizmasındaki artış, etkinin azalmasına ve uterus kanama profilinin değişmesine yol açabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontraseptif amaçla kullanımı yoktur. Bugüne kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmaların çoğunda; östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat ile oluşan istem dışı fetal maruziyet, teratojenik veya fetal toksik etkiye yol açmıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İNDİVİNA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kullanılmamalıdır. İNDİVİNA kullanımı sırasında gebelik oluşursa tedavi hemen kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetatın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetatın süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. İNDİVİNA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gözlenmiştir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler daha sıklıkla tedavinin ilk aylarında oluşur. Tedavi edilen hastalarda advers etki bildiren hastaların genel oranı %15-20'dir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavinin devamı sırasında azalmaktadır. Baş ağrısı ve meme hassasiyeti klinik çalışmalarda hastaların %10'undan fazlasında gözükmemektedir.

Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır, çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Bilinmiyor: göğüs kanseri, endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: antikoagülasyon faktörlerinde değişiklikler

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: kilo artışı/azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: libido değişiklikleri, anksiyete ve depresyonu da içeren duygu durum değişiklikleri

Yaygın olmayan: ruh hali değişmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı

Yaygın olmayan: migren, sersemlik

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: görme bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: kan basıncı artışı

Seyrek: venöz tromboemboli

Bilinmiyor: Pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: hazımsızlık, kusma, gaz, safra kesesi hastalığı, safra taşı

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: serum karaciğer enzim konsantrasyonlarında değişiklikler

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alopesi, hirsutizm, döküntü,kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: meme hassasiyeti, meme büyümesi, ara kanama, uterus fibroidlerinin büyümesi

Yaygın olmayan: vajinal kandidiazis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ödem, yorgunluk

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI) ışığında, HRT kullanan veya daha önceden kullanmış olanlarda HRT kullanım süresinin uzaması ile meme kanseri riski artmaktadır.

Östrojen/progestagen tedavisi ile bildirilmiş olan diğer advers reaksiyonlar:

- Deri ve deri altı dokusu rahatsızlıkları: kloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura.
- 65 yaş üzeri kişilerde olası demans

- Pankreatit
- Over kanseri

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Östrojenin aşırı dozu bulantı, baş ağrısı ve kanama yapabilir. Aşırı doz östrojen ve progesteronun küçük çocuklarda kullanılması ile ilgili ciddi hasta etkileri belirtilmemiştir. Tedavi gerekirse semptomatik olabilir. Yüksek dozda medroksiprogesteron asetatın istenmeyen ciddi etkileri gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Projestojenler ve östrojenler (sabit kombinasyonlar)
ATC Kodu: G03FA12

Sentetik 17 β -östradiol olan östradiol valerat, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolünün aynısıdır. Menopozal kadınlarda östrojen eksikliğinde kullanılır ve menopozal semptomları hafifletir. Östrojen menopoz veya overektomi sonrası gözlenen kemik kaybını önler. Östradiol valerat etkisini östrojen duyarlı dokularda spesifik sitoplazmik reseptörlere bağlanarak gösterir.

Medroksiprogesteron asetat, doğal progesteronun 17- α -hidroksi-6 metilprogesteron türevidir. Medroksiprogesteron asetat endometriyum üzerinde proliferatif fazı sekretuar faza değiştirerek ve progestin spesifik reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir.

Östrojenler, endometriyumun büyümesini uyardığından, östrojen kullanımı endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırmaktadır. Medroksiprogesteron asetatın tedaviye ilave edilmesinin amacı, bu olası etkiyi dengelemektir. Histerektomi yapılmamış kadınlarda progesteron ilavesi östrojen ile uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini azaltır fakat ortadan kaldırmaz.

Klinik bilgi

- Kanama vakaları ve östrojen yetersizliği semptomlarının hafifletilmesi

Menopozal semptomların hafifletilmesi tedavinin ilk haftalarında meydana gelir.

1 mg östradiol valerat alan hastaların %91'inde ve 2 mg östradiol valerat alan hastaların %80'inde 10-12 aylık tedavi sonrası amenore gözlemlendi. Ara kanama ya da lekelenme tedavinin ilk 3 ayında 1 mg östradiol valerat alan kadınların yaklaşık %41'inde ve 2 mg östradiol valerat alan kadınların %51'inde gözlenmekteydi. Tedavinin 10-12. aylarında bu oranlar 1 mg östradiol valerat için %9 ve 2 mg östradiol valerat için %20 idi.

- Osteoporozun önlenmesi

Menopoz kemik döngüsünde artış ve kemik kütlelerinde azalmayla ilişkilidir. Östrojenin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi doz bağımlıdır. Koruma tedavi devam ettiği sürece etkindir. HRT'nin kesilmesi sonrası kemik kütlesi, tedavi uygulanmamış kadınlardakine yakın oranda kaybolur.

Milyon kadın çalışmasında, HRT'nin yalnız veya progesteron ile kombine olarak sağlıklı kadınlarda kalça, vertebra ve diğer osteoporotik kırıkların riskinde azalma gösterdiği belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Östradiol valerat oral uygulama sonrası iyi emilir ve hızlı şekilde östradiol'e hidrolize olur. Östradiol 4-6 saat içinde maksimum plazma düzeylerine ulaşır. 1mg dozdan sonra Cmaks yaklaşık 166 pmol/l ve 2 mg dozdan sonra ise 308 pmol/L'dir. Medroksiprogesteron asetat, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. İNDİVİNA uygulanmasını takiben MPA maksimum plazma konsantrasyonuna 2,9 saatte ulaşır.

Dağılım: Östradiol dolaşımında, seks hormonu bağlayıcı globulinlere ve albumine bağlı olarak bulunur. Medroksiprogesteron asetat %70 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon: Serbest östradiol karaciğerde metabolize edilerek, kısmen daha az aktif olan östron olan östrojenlere çevrilir. Medroksiprogesteron asetat karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon: Östron enterohepatik döngüye girer ve yarı ömrü 15 ila 20 saattir. Östrojenlerin çoğunluğu, konjugatları (sülfatlar veya glukuronitler) olarak böbrek yoluyla itrah edilirler. Medroksiprogesteron asetat eliminasyon yarı ömrü 50 – 60 saattir, glukuronit şeklinde idrar ve safra yoluyla itrah edilir

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Östradiol ve medroksiprogesteron asetat ile yapılmış hayvan çalışmaları, beklenen östrojenik ve gestajenik etkiler göstermiştir. Her iki bileşik üreme toksisite çalışmalarında advers etkilere sebep olmuştur. Aslında, östradiol embriyotoksik etkiler gösterdi ve erkek fetusların feminizasyonuna sebep oldu. Medroksiprogesteron, erkek fetuslarda embriyotoksik etkiler gösterdi ve antiandrojenik etkilere sebep olurken, dişi fetuslarda maskulinizasyona neden oldu. Bu verilerin insana uygulaması ile ilişkisi bilinmemektedir (bakınız kısım 4.6). Diğer prelinik etkilerden ötürü, östradiol valerat ve medroksiprogesteron asetatın toksisite profilleri iyi bilinmekte ve KÜB'ün diğer bölümlerinde tartışılan ve genel olarak hormon replasman tedavisine uygulananların ötesinde insanlarda özel bir risk oluşmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Jelatin
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

123/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2007
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ