

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRISEQUENS® film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet içinde:

Mavi Tablet: Östradiol 2 mg (östradiol hemihidrat olarak)

Beyaz Tablet: Östradiol 2 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 1 mg

Kırmızı Tablet: Östradiol 1 mg (östradiol hemihidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir) (Mavi tablette 36,8 mg/tablet; Beyaz tablette 36,3 mg/tablet; Kırmızı tablette 37,3 mg/tablet)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi film-kaplı, NOVO 280 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

Beyaz film-kaplı, NOVO 281 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

Kırmızı film-kaplı, NOVO 282 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap: 6 mm.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

En az 6 aydır 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

TRISEQUENS® hormon replasman tedavisi için kesintisiz siklik bir üründür. Östrojen dozu kesintisizdir. Progesteron, her 28 günlük siklusta 10 gün siklik olarak eklenmiştir.

Pozoloji:

Günde bir tablet ara verilmeden tercihen günün aynı saatinde alınarak tedaviye 12 gün boyunca alınacak östrojen ile başlanmalı (mavi film-kaplı tablet) takiben 10 gün östrojen/ progesteron tedavisi (beyaz film-kaplı tablet) ve 6 gün östrojen tedavisi (kırmızı film-kaplı tablet) ile devam edilmelidir. Endometriyumun düzenli dökülümü genellikle kırmızı tabletlerin kullanıldığı fazda oluşur.

Son kırmızı tabletin alımını takiben, tedavi ertesi gün yeni kutudan alınacak ilk mavi tablet ile devam eder.

Uygulama sıklığı ve süresi:

HRT almayan kadınlarda veya kesintisiz kombine bir HRT ürününden transfer olacak kadınlarda TRISEQUENS® tedavisine uygun olan herhangi bir günde başlanabilir. Diğer bir ardışık HRT rejiminden transfer olacak kadınlarda tedavi önceki dozajın tamamlanmasını takip eden günde başlamalıdır.

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

Uygulama şekli:

Eğer hasta bir tablet almayı unutursa 12 saat içinde, mümkün olan en kısa sürede ilacı almalıdır. 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. TRISEQUENS®'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 test edilmemiştir.

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 malign tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Mevcut veya geçmişteki venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Aktif veya önceden geçirilmiş arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. protein C, protein S veya antitrombin eksikliği (bakınız bölüm 4.4))
- 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 faydaların dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır ve sadece faydaların risklerden daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Prematür menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili risk kanıtı sınırlıdır. Genç kadınlarda mutlak risk seviyesinin düşük olmasından dolayı, fayda ve risk dengesi daha yaşlı kadınlara göre daha olumludur.

Tıbbi muayene/takip

HRT'ye başlanmadan ya da kesilmiş tedaviye yeniden başlanmadan önce, tıbbi açıdan tam bir kişisel ve ailesel öykü alınmalıdır. Fiziksel (meme ve pelvisi kapsayan) muayene bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasında, sıklığı ve yöntemi her kadına göre bireyselleştirilmiş periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlar, memelerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine bildirmeleri gerektiği (lütfen aşağıdaki “meme kanseri” bölümüne bakınız) konusunda bilgilendirilmelidir. Mamografi gibi uygun görüntüleme araçları dahil incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun yapılmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

Takip edilmesi gerekli durumlar

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

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis

- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağımlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni ortaya çıkmış migren tipi baş ağrı
- Gebelik

Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

Uterusu alınmamış kadınlardaki endometriyal hiperplazi ve karsinoma riski, tek başına östrojenlerin artan kullanım süresi ile birlikte artmaktadır. Tek başına östrojen kullananlarda tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, endometriyal kanser riski artışı kullanmayanlara göre 2 ila 12 kat fazladır (bakınız bölüm 4.8). Tedavi kesildikten sonra risk, 10 yıldan fazla süre ile yüksek kalabilir. Histerektomi yapılmamış kadınlarda, her aylık/28 günlük siklusta en az 10 gün boyunca siklik olarak bir progesteron ilavesi veya sürekli östrojen- progesteron kombinasyonu verilmesi, tek başına östrojen HRT kullanımıyla ilişkili ilave riski engeller.

Uterusu mevcut kadınlarda tedavinin ilk aylarında lekelenme ve ara kanamalar oluşabilir. Eğer lekelenme veya ara kanamalar tedavinin ilk aylarından sonra devam ederse, tedavi sırasında bir süre sonra oluşursa veya tedavi kesildikten sonra devam ederse, endometriyal maligniteyi ekarte etmek için, endometriyal biyopsi de dahil olmak üzere inceleme yapılmalıdır.

Meme kanseri

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

Randomize plasebo kontrollü çalışma, Kadın Sağlığı Girişimi çalışması (WHI) ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların meta analizi, kombine östrojen-progesteron 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, 5 yıldan daha uzun süre alındığında, risk 10 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 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 olayların 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 yüzden bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

VTE için bilinen risk faktörleri genel olarak, östrojen kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (Beden kitle 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. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu isteğe bağlı cerrahi durumunda, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması önerilir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

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

Aile bireylerinde VTE ile ayrılmayan bir trombofilik bozukluk tanımlanmış ise veya bozukluk "ciddi" ise (antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu gibi) HRT kullanımı kontrendikedir.

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

Eğer tedaviye başlandıktan 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 HRT ile miyokard infarktüsüne karşı koruma sağlanacağına dair kanıt yoktur. Kombine östrojen- progestojen HRT kullananlarda göreceli KAH riski biraz daha fazladır. KAH başlangıç mutlak riski yaşa oldukça bağlı olduğundan, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda östrojen- progestojen kullanımına bağlı ilave KAH olay sayısı çok düşüktür, ancak yaşla beraber artacaktır.

İskemik İnme

Kombine östrojen- progestojen ve tek başına östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, yaşla veya menopoz sonrası süre ile değişmez. Ancak, inme temel riski yaşa oldukça bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda inme genel 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.

Öncesinde hipertrigliseridemi olan kadınlar, bu koşulda 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, proteine bağlı iyot (PBI) ile T4 seviyeleri (kolon veya radyo-immunolojik tayin ile) veya T3 seviyeleri (radyo-immunolojik tayin ile) ile ölçülen, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu artışına sebep olur. T3 geri-alımı azalarak, TBG artışı olarak yansır. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri değişmez. Kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir ve bu durum dolaşımdaki kortikosteroidlerin ve seks steroidlerinin artmasına yol açar. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjyotensinogen/renin substratı, alfa-I-antitripsin ve seruloplazmin).

HRT kullanımı kognitif fonksiyonları iyileştirmez. 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine veya tek başına östrojen HRT kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır.

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

TRISEQUENS® laktoz monohidrat (mavi tablette 36,8 mg/tablet; beyaz tablette 36,3 mg/tablet; kırmızı tablette 37,3 mg/tablet) 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

Östrojen ve progestojenlerin metabolizması, antikonvülsanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve antiinfektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) gibi özellikle sitokrom P450 enzimleri olmak üzere ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen 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 etkililiğin azalmasına ve uterin kanama profilinin değişimine yol açabilir.

Hepatik mikrozomal ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesini inhibe eden ilaçlar örn. ketokonazol, TRISEQUENS®'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerini artırabilir.

Eş zamanlı siklosporin uygulaması, 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

TRISEQUENS® hamilelik sırasında endike değildir.

TRISEQUENS® ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir. Klinik olarak, sınırlı sayıdaki hamilelikte maruziyet verisi, noretisteronun fetüs üzerine advers etkilerini göstermiştir. Normalde HRT ve OK (oral kontraseptifler) formülasyonlarında kullanılan daha yüksek dozların, dişi fetüslerde erkekleşmeye yol açtığı gözlenmiştir.

Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, yanılslıkla östrojenler ve progestojenlerin kombinasyonlarına maruz kalan fetüslerde, hiçbir teratojenik veya fetotoksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

TRISEQUENS® , emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRISEQUENS®'in araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim:

TRISEQUENS® ile klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilen vajinal kanama ve meme ağrısı/hassasiyetidir. Vajinal kanamalar genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk aylarda oluşmuştur. Meme ağrısı genellikle birkaç aylık tedaviden sonra kaybolmuştur. Randomize klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında TRISEQUENS® veya benzer HRT ürünleri 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 vajinit, ayrıca bakınız “Üreme sistemi ve meme hastalıkları”

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ayrıca bakınız “Deri ve derialtı doku hastalıkları”

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Sıvı tutulması, ayrıca bakınız “Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar”

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon veya depresyon şiddetinin artışı

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, migren veya migren şiddetinde artış

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit

Seyrek: Pulmoner embolizm, derin tromboflebit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, karında şişlik veya karında rahatsızlık

Yaygın olmayan: Gaz veya şişkinlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, hirsutizm veya akne, kaşıntı veya ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, bacak krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Meme ağrısı veya meme hassasiyeti, menstrüasyon düzensizliği veya menoraji

Yaygın: Meme ödemi veya meme büyümesi, uterin fibroidlerin artışı veya uterin fibroidlerin yeniden oluşması veya uterin fibroidler

Yaygın olmayan: Endometriyal hiperplazi, dismenore, ayrıca bakınız *Gastrointestinal hastalıklar* başlığı altındaki karın ağrısı ve *Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları* başlığı altındaki sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Pazarlama sonrası deneyim:

Yukarıda belirtilen advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontan olarak bildirilmiş ve genel olarak TRISEQUENS® tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok seyrek ($<1/10.000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)). Pazarlama sonrası deneyim, özellikle alışılmış ve iyi bilinen advers ilaç reaksiyonları açısından eksik beyana tabidir, sunulan sıklıklar bu doğrultuda yorumlanmalıdır.

- İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipleri de kapsayan): Endometriyal kanser
- Bağışıklık sistemi 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 bozuklukları
- Kardiyak hastalıklar: Miyokard infarktüsü
- Vasküler hastalıklar: Hipertansiyonda kötüleşme
- Gastrointestinal hastalıklar: Dispepsi, kusma
- Hepatobiliyer hastalıklar: Safra kesesi hastalığı, kolelitiyazis, kolelitiyaziste kötüleşme, kolelitiyazisin yeniden oluşması.
- Deri ve deri altı doku hastalıkları: Sebore, döküntü, anjiyonötik ödem

- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometriyal hiperplazi, vulvovajinal kaşıntı
- Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı

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

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

Meme kanseri riski

5 yıldan daha uzun süre kombine östrojen-progesteron kullanan kadınlarda meme kanseri riski 2 kata kadar daha fazladır.

Sadece östrojen tedavisi kullananlarda herhangi bir riskin artışı, östrojen-progesteron kombinasyonu kullananlara göre daha düşüktür. Risk seviyesi HRT kullanım süresine bağlı artmaktadır (bakınız bölüm 4.4).

En geniş randomize plasebo-kontrollü çalışma (Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması) ve en geniş prospektif epidemiyolojik çalışmaların meta analiz (Milyon Kadın Çalışması (MWS)) sonuçları 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 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki sıklık (50-54 yaş) *	HRT her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki sıklık	Risk oranı	HRT kullanan her 1000 kadın için 5 yıldan sonra görülen ek vakalar
Sadece östrojen HRT				
50	13,3		1,2	2,7
Kombine östrojen-progesteron				
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 arka plan insidansı AB ülkelerine göre değişeceğinden, meme kanserine ilave vakaların sayısı 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 1000 kadın için 10 yıllık insidans (50-59 yaş)*	HRT her 1000 kadın için 10 yıllık süreçteki sıklık	Risk oranı	HRT kullanan her 1000 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) çalışmaları – 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	HRT kullanan her 1000 kadın için 5 yıllık kullanımda görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
Sadece CEE östrojen			
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 göstermemiştir.

**Analiz, çalışma öncesi HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında tedavinin ilk 5 yılı boyunca belirgin risk artışı görülmemiştir. 5 yıl kullanımdan sonra risk, hiç kullanmayanlardan daha 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 HRT kullanımı, endometriyal kanser riskini artırdığı için önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Tek başına östrojenlerin 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 ilave 5 ila 55 vaka arasında değişmektedir.

Sadece-östrojen tedavisine her siklusta en az 12 gün bir progestojen eklenmesi bu artmış riski azaltabilir. Milyon Kadın Çalışması'nda (MWS) 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 2000 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'nin ilk yılında daha sıktır (bakınız bölüm 4.4). WHI çalışma sonuçları şöyledir:

WHI Çalışmaları - 5 yıllık kullanım sonrası ek venöz tromboembolizm riski

Yaş aralığı (yıl)	Plasebo grubundaki her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans	Risk oranı ve %95 güven aralığı	HRT kullanan her 1000 kadın için 5 yıllık kullanımda görülen ek vakalar (%95 güven aralığı)
Oral sadece-östrojen*			
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 göreceli KAH riski biraz daha fazladır (bakınız 4.4).

İskemik inme riski

Kombine östrojen-progestojen ve tek başına östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. HRT ile tedavi süresince hemorajik inme riski artmamıştır.

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

WHI Çalışmaları Kombine - 5 yıllık 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	HRT kullanan her 1000 kadın için 5 yıllık kullanımda 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: 0 800 314 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 grup: Progesteronlar ve östrojenler, ardışık preparatlar

ATC kodu: G03FB05

Kesintisiz siklik hormon replasman tedavisi (HRT) için östrojen ve progesteron.

Etki mekanizması:

Östradiol: Etkin madde, sentetik 17 β -östradiol, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolü ile aynıdır. Menopozal kadınlardaki östrojen üretimi eksikliğini yerine koyar ve menopozal semptomları ortadan kaldırır.

Noretisteron asetat: Etkileri doğal dişi seks hormonu progesterona benzeyen sentetik progesteron. Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progesteronun eklenmesi, non-histerektomize kadınlarda östrojenlerle uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini azaltır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

Düzenli çekilme kanamaları kadınların %93'ünde oluşur ve ortalama 3-4 gün sürer.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

17 β -östradiol

Emilim:

Mikronize formdaki 17 β -östradiolün oral alımını takiben, gastrointestinal sistemde hızlı absorpsiyon meydana gelir.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğrar, yaklaşık 44 pg/ml (aralık 30-53 pg/ml) pik plazma konsantrasyonuna 2 mg alımı sonrası 6 saat içinde ulaşır. 17 β -östradiolün yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir. Dolaşımında SHBG'lere (%37) ve albumine (%61) bağlı bulunurken, sadece yaklaşık %1-2'si serbest haldedir.

Biyotransformasyon:

17 β -östradiol esas olarak karaciğer ve barsakta aynı zamanda diğer hedef organlarda metabolize olur ve metabolize olması sonucunda östron, katekol-östrojenler, çeşitli östrojen sülfatları ve glukuronidleri de kapsayan daha az aktif ya da inaktif metabolitler 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:

Oral uygulama sonrası noretisteron asetat hızla emilir ve noretisterona (NET) dönüşür.

Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar, yaklaşık 9 ng/ml (aralık 6-11 ng/ml) pik plazma konsantrasyonuna 1 mg alımı sonrası 1 saat içinde ulaşır.

Biyotransformasyon:

NET'in yarılanma ömrü 10 saat civarındadır. NET, SHBG (%36) ve albumine (%61) bağlanır.

Eliminasyon

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Östradiolün farmakokinetik özellikleri, noretisteron asetatın etkilenmez.

Yaşlılardaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Östradiol ve noretisteronun toksisite profilleri iyi bilinmektedir. Bu kısa ürün bilgisinin içerisindeki diğer bölümlerde anlatılana ek olarak, daha fazla klinik öncesi veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği (mavi, beyaz, kırmızı tabletler):

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)

Mısır nişastası

Hidroksipropilselüloz

Talk

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Mavi tabletler: Hipromelloz, talk, titanyum dioksit (E171), indigo karmin (E132) ve makrogol 400

Beyaz tabletler: Hipromelloz, triasetin ve talk

Kırmızı tabletler: Hipromelloz, talk, titanyum dioksit (E171), kırmızı demir oksit (E172) ve propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Buzdolabına (2°C - 8°C) konmamalıdır.

Kutu, ışıktan korumak amacıyla karton muhafazasında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik takvimli ve çevrimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:

- Taban kısmı renkli, saydam olmayan polipropilen
- Saydam polistirenden yapılmış yuvarlak şekilli kapak
- Merkezi çevrimli kısım renkli saydam olmayan polistirenden yapılmıştır.

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.

Özel bir yöntem yoktur.

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

99/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 12.08.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 12.08.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ