

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİVİNA 2 mg + 2 mg / 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

DİVİNA ambalajı içindeki beher beyaz tablet, 2 mg östradiol valerat; beher mavi tablet ise 2 mg östradiol valerat ve 10 mg medroksiprogesteron asetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mavi tablette 72 mg, beyaz tablette ise 86,62 mg Laktoz bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

Beyaz Tablet: Beyaz veya hemen hemen beyaz, 7 mm çapında, yuvarlak ve konveks tablettir.

Mavi Tablet: Açık mavi, 7 mm çapında, düz ve konik kenarlı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DİVİNA tablet;

- Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğinin neden olduğu semptomların hormon replasman tedavisi olarak.
- Yüksek kırık riski olan postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi için endike diğer ilaçların kontrendike veya uygunsuz olduğu durumlarda, osteoporoz profilaksisi için. Ayrıca bölüm 5.1'e de bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DİVİNA; çift fazlı insan menstrüel siklusunu taklit eden bir preparat olduğundan; 11 gün beyaz tablet, günde bir kez olmak üzere (östrojen fazı) ve 10 gün mavi tablet, günde bir kez olmak üzere (kombine östrojen ve progestin fazı) uygulanır.

21 günlük bir tedaviden sonra 7 gün ara verilir (ilaçsız devre).

Daha önce hormon replasman tedavisi kullanmamış veya sürekli kombinasyon tedavisinden DİVİNA'ya geçen kadınlar DİVİNA tedavisine herhangi bir günde başlayabilirler. Ardışık veya diğer sıklık hormon replasman tedavisinden DİVİNA'ya geçenler son tedavi periyodunun sonundan (28-gün) sonra DİVİNA tedavisine başlayabilirler.

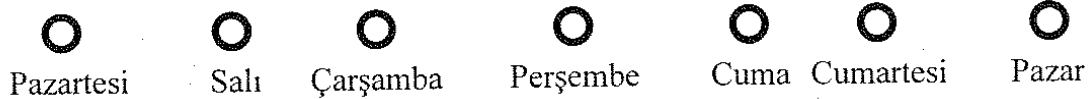
Postmenopozal semptomların başlangıç ve sürdürme tedavisinde en düşük etkin doz kullanılmalıdır ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır (ayrıca bölüm 4.4'e bakınız).

Hastalar bir tableti almayı unuttukları takdirde unutulmuş tablet bir sonraki gün alınmamalıdır. Atlanan tablet ara kanama ve nokta şeklinde kanama gözlenmesini artırabilir.

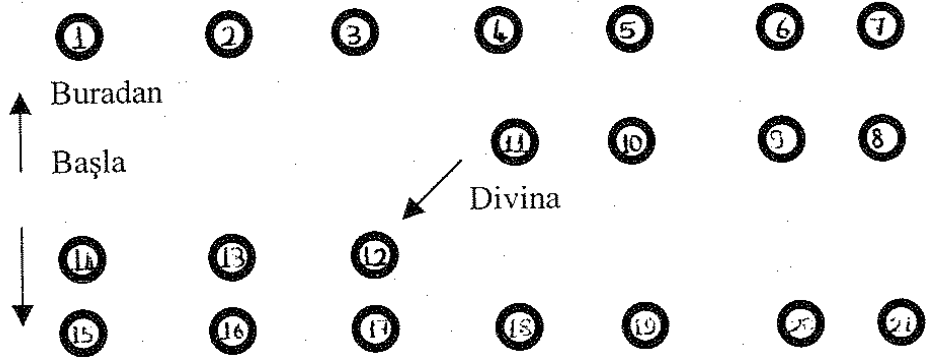
Uygulama şekli:

İlk gün

Blisterlerin Kontrolü



Beyaz Tabletler



Mavi Tabletler

1. Blister folyonun baskılı yüzünün, en üst bölümünde haftanın günlerini gösteren küçük daireler bulunmaktadır. İlaça başlanan ilk gün o güne ait küçük daire delinir. Bu işlem gerektiğinde ilaca başlanan günü hatırlamak içindir.
2. Menstrüasyon (adet kanaması) mevcut değilse DİVİNA'ya hemen başlanır. Eğer mevcutsa ilk tablet menstrüasyonun beşinci günü (kanamanın başlangıcından sonraki beşinci gün) alınarak tedaviye başlanır.
3. Bunu izleyen tabletler baskılı blister folyonun üzerinde gösterilen sırayla alınır. Önce ilk 11 gün beyaz tablet; daha sonra 10 gün mavi tablet kullanılıp, bitiminde 7 günlük bir ara verilir. Çoğunlukla, bu ara verme döneminde menstrüasyona benzer bir kanama görülebilir.
4. İkinci kutuya, birinci kutuya başlanan gün başlanır.
5. DİVİNA tercihen akşam alınır. Unutulduğu takdirde ertesi sabah alınır ve aynı gün akşamı normal doz ile tedavi sürdürülür. Eğer hem akşam hem sabah alınması unutulursa tedaviye normal doz ile devam edilir ancak hafif bir kanama görülebilir.
6. 7 günlük ara sırasında kanama görülebilir.

7. Kutu içerisinde bulunacak olan izleme kartı doldurulup hekime her ziyarette gösterilir.

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]
- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalık (ör, angina, miyokard infarktüsü)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, bkz bölüm 4.4)
- Akut ve kronik karaciğer hastalıkları, karaciğer fonksiyon değerleri normale gelene kadar
- Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri
- Hamilelik

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hormon replasman tedavisi (HRT), yalnızca, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen postmenopozal semptomların tedavisinde kullanılmalıdır. Her iki endikasyon için, en azından yılda bir kez dikkatli bir yarar-zarar oranı değerlendirmesi yapılmalı ve hormon replasman tedavisi yalnızca faydası risklerine ağır bastığı müddetçe sürdürülmelidir.

Erken menopozda hormon replasman tedavisi ile ilişkili advers etkiler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte, daha genç kadınlardaki düşük mutlak advers etki riski nedeniyle, bu kadınlar için yarar-zarar oranı, daha yaşlı kadınlardakinden daha elverişli olabilir.

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, düzenli kontrollerin sıklık ve kapsamı hastaya göre belirlenir. Hastalara memelerde fark edecekleri hangi değişiklikleri doktor ya da hemşireye bildirmeleri gerektiği açıklanmalıdır (Bkz. Meme kanseri). Bireysel klinik gereksinime göre, mamografıyı de içeren incelemeler geçerli yöntemler uyarınca yapılmalıdır.

Yakın gözetim gerektiren durumlar:

Aşağıdaki hastalık durumlarına sahip veya geçmişte sahip olan ya da gebelikte veya önceki hormon tedavisi sırasında söz konusu durumunda alevlenme olan hastalar tedavi sırasında özel bir dikkatle izlenmelidir. Bu hastalık durumları nadir durumlarda DİVİNA ile tedavi sırasında nüksedebilir veya alevlenebilir; bu durumlar şunlardır:

- 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
- Otokleroz
- Anjiyoödem (kalıtsal ve edinsel).

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 Bölüm 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 endometriyal biyopsi yapılmalıdır.

Meme Kanseri

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

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

- Randomize plasebo kontrollü KSG (Kadın Sağlığı Girişimi) çalışmasında ve ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların bir meta-analizinde, HRT tedavisi olarak kombine östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınların yüksek meme kanseri gelişme riskine sahip olduklarını göstermiştir. Etki yaklaşık üç (1-4) yıl sonra belirgin hale gelir (bkz bölüm 4.8).

Tek başına östrojen tedavisi

- KSG çalışmasında, tek başına östrojen tedavisi uygulanan histerektomi yapılmış kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış gözlenmemiştir. Gözlemsel çalışmalar meme kanseri riskinde genellikle hafif bir artış bulmuştur, ancak bu artış östrojen-progesteron kombinasyonları kullananlarda bulunandan daha küçüktür (bakınız bölüm 4.8).

Büyük bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi durdurduktan sonra aşırı riskin zamanla azalacağını ve başlangıç noktasına 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.

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

Over kanseri

Over kanseri meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progesteron 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

Hormon replasman tedavisi 1,3-3 kat yüksek venöz tromboembolizm (VTE) (derin ven trombozu veya pulmoner embolizm) gelişimi riski ile ilişkilidir. Hastalığın gelişimi hormon replasman tedavisinin ilk yılında, daha sonraki dönemine nazaran daha olasıdır (bakınız bölüm 4.8).

- Venöz tromboembolizm öyküsü veya bilinen trombofilik durumları olan hastalarda artmış VTE riski vardır ve HRT bu riski artırabilir. Bu yüzden, bu hastalarda HRT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3)
- Venöz tromboembolizm için genellikle tanımlanmış risk faktörleri, östrojen kullanımı, ileri yaş, major cerrahi, uzun süre hareketsizlik, obezite ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/postpartum dönem, sistemik lupus eritematosus ve kanserdir. 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.

- Uzun süreli 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 kalp hastalığı

- Randomize klinik çalışmalarda, koroner kalp hastalığı (KKH) olan veya olmayan kadınlarda sürekli kombine östrojen-progesteron veya tek başına östrojen kullanımının koruyucu etkisi gösterilmemiştir.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

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

Tek başına östrojen

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

İskemik inme

- 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. İnme riski yüksek oranda yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda tüm risk yaşla birlikte artmaktadır (bakınız bölüm 4.8)

Diğer durumlar

Östrojen sıvı tutulmasına neden olabilir, bu nedenle kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatlice gözlenmelidir.

Hipertrigliseridemi olan kadınlar östrojen tedavisi ve diğer hormon replasman tedavisi sırasında yakından izlenmelidir. Zira bu durumda östrojen tedavisinin nadiren de olsa pankreatite yol açan aşırı trigliserid yükselmesi olguları bildirilmiştir.

Eksojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarına sebep olabilir veya semptomları şiddetlendirebilir.

Östrojenler tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonunu ve buna bağlı olarak kanda toplam tiroksin hormonu miktarını artırır. Bu durum, proteine bağlı iyodür (PBI), T4 düzeyleri (kolon- veya radio-immunoassay ile) veya T3 düzeylerine (radio-immunoassay ile) dayalı olarak gösterilebilir. Yükselmiş TBG konsantrasyonları T₃ resin uptake'inde azalma olarak görülür. Serbest T₃ ve T₄ konsantrasyonları değişmemiş kalır. Kortikosteroid bağlayan globulin (CBG)

ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonları yükselebilir, dolaşımdaki kortikosteroidlerin ve seks steroidlerinin düzeylerini artırır. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon düzeyleri değişmemektedir. Diğer plazma proteinlerinin (anjyotensinojen/renin substratı, alfa-1-antitripsin, serüloplazmin) konsantrasyonları artabilir.

Özellikle hastada gebelik sırasında kloazma gelişmişse, nadiren kloazma oluşabilir. Kloazmaya yatkınlığı olan ve hormon replasman tedavisi kullanan kadınlar güneşe ve UV ışığına maruziyetlerini en aza indirmelidir.

Hormon replasman tedavisi bilişsel fonksiyonu artırmaz. Sürekli kombinasyon veya östrojen tedavisine başlayan 65 yaş üzeri kadınlarda demans riskinin artmış olabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur.

ALT yükseklığı

Hepatit C virüsü (HCV) için tek başına ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyonu veya dasabuvir ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından daha fazla ALT yükselmeleri, etinilöstradiol içeren tıbbi ürünler (kombine hormonal kontraseptifler [CHCs] gibi) kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha yaygındır. Ayrıca glekaprevir/pibrentasvir kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, CHCs gibi etinilöstradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmeleri gözlenmiştir. Etinilöstradiol dışında östrojen içeren tıbbi ürünler kullanan kadınlar, örn. östradiol, herhangi bir östrojen almayan kadınlara benzer bir ALT yükselme oranına sahipti. Bununla birlikte, bu diğer östrojenleri kullanan kadın sayısının az olması nedeniyle, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyonunun tek başına veya dasabuvir ile veya glekaprevir/pibrentasvir kombinasyonu ile birlikte kullanımı için dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Bir mavi tablet 72,00 mg Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bir beyaz tablet 86,62 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

Karaciğer enzimlerini, özellikle tıbbi ajanları metabolize eden sitokrom P450 enzimlerini indükleyen ajanlarla birlikte kullanılmaları durumunda östrojen ve progesteron metabolizması artabilir. Bu ajanlar antikonvülsanlar (örneğin fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti enfeksiyon ilaçlarını (örneğin rifampisin, rifabutın, neviparin, efavirenz) içermektedir.

Güçlü inhibitörler olarak bilinen ritonavir ve nelfinavir steroid hormonlarla birlikte kullanıldıklarında indükleyici olarak etki ederler.

Cinsiyet hormonları ile birlikte uygulandığında, HCV inhibitörleri ile kombinasyonlar dahil olmak üzere HIV proteaz inhibitörlerinin ve nükleosit olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinin birçok kombinasyonu, östrojenin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi bazı durumlarda klinik olarak anlamlı olabilir.

Bu nedenle, olası etkileşimleri ve ilgili önerileri belirlemek için HIV/HCV antiviraller dahil eşzamanlı ilaçların reçeteleme bilgilerine başvurulmalıdır.

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar östrojen ve progesteron metabolizmasını indükleyebilir.

Artmış östrojen ve progesteron metabolizması, klinik etkinliklerini olumsuz etkileyebilir ve kanama profilinde değişikliğe neden olabilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Hepatit C virüsü (HCV) için tek başına ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyonu veya dasabuvir ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından daha fazla ALT yükselmeleri, etinilöstradiol içeren tıbbi ürünler (kombine hormonal kontraseptifler [CHCs] gibi) kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha yaygındır. Etinilöstradiol dışında östrojen içeren tıbbi ürünler kullanan kadınlar, örn. östradiol, herhangi bir östrojen almayan kadınlara benzer bir ALT yükselme oranına sahiptir. Ancak, bu diğer östrojenleri kullanan kadın sayısının az olması nedeniyle, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kombinasyonunun tek başına veya dasabuvir ile birlikte kullanımı veya glekaprevir/pibrentasvir kombinasyonunun kullanımı için dikkatli olunmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

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 fetotoksik etkiye yol açmıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DİVİNA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kullanılmamalıdır. DİVİNA kullanımı sırasında gebelik oluşursa tedavi hemen kesilmelidir. Sınırlı sayıda gebelik maruziyetinden elde edilen sonuçlar medroksiprogesteron asetatın (MPA) fetuste herhangi bir advers etkiye neden olduğunu göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

Östradiol valerat ve medroksiprogesteron asetatın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Östradiol valerat ve medroksiprogesteron asetatın süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. DİVİNA 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 en sık tedavinin birinci ayında oluşur. Genellikle hafiftir ve tedaviye devam etmekle genellikle ortadan kaybolurlar.

Klinik çalışmalarda DİVİNA tedavisi sırasında en sık bildirilen istenmeyen etki, kullanıcıların %10,6'sında meydana gelen göğüs hassasiyetidir. Aşağıda belirtilen advers etkiler klinik çalışmalarda görülen ve pazarlama sonrası bildirilen advers etkileri sunmaktadır. Hastaların %76'sında hormon replasman tedavisi sırasında advers etki gelişmesi beklenmektedir. Advers etkiler üç klinik faz III çalışmadan (n=611) toplanmıştır. Östradiol tedavisi ile en azından bir mümkün nedensellik ilişkisine sahip olan advers etkiler aşağıdaki tabloya dahil edilmiştir.

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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmalar (Kistler ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: İyi huylu meme tümörü, iyi huylu endometrial tümör
Bilinmiyor: Uterin fibroid

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite reaksiyonu
Bilinmiyor: Anjiyoödem alevlenmesi (kalıtsal ve edinsel)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Ödem, kilo artışı/azalması
Yaygın olmayan: İştah artması, hiperkolesterolemi¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, sinirlilik, letarji
Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, apati, mizaçta dalgalanmalar, konsantre olamama, mizaç veya libido değişiklikleri, öfori¹, ajitasyon¹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Migren, pareteziler, tremor¹

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları, kuru göz¹
Yaygın olmayan: Kontakt lensi yeterince tolere edememe

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basmaları

Yaygın olmayan: Kan basıncı artışı¹, yüzeysel flebit¹, purpura¹

Seyrek: Venöz tromboemboli (bir bacağın derin veninde veya pelvik venede ya da pulmoner embolizm)²

Bilinmiyor: Serebral iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Nefes darlığı¹, rinit¹

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, abdominal kramplar, flatulans

Yaygın olmayan: Konstipasyon, dispepsi¹, diyare¹, rektal bozukluklar¹

Bilinmiyor: Abdominal ağrı, şişkinlik

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Karaciğer fonksiyonunda ve biliyer akışta değişiklikler

Bilinmiyor: Kolestatik sarılık

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Akne, saç kaybı, kuru cilt, tırnak bozuklukları¹, deri nodülleri, hirsutizm¹, eritema nodozum, ürtiker

Seyrek: Döküntü

Bilinmiyor: Egzema

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları, bacak krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar sıklığında artış, üriner inkontinans¹, sistit, idrar renginin değişmesi, hematüri¹

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: Meme ağrısı/gerginliği, düzensiz vajinal kanama veya lekelenme, vajinal akıntı, vulva/vajina bozuklukları, menstrüel bozukluklar

Yaygın olmayan: Memede büyüme, meme hassasiyeti, endometriyal hiperplazi, uterus bozuklukları¹

Seyrek: Dismenore, PMS benzeri sendrom

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Artmış terleme

Yaygın olmayan: Yorgunluk, anormal laboratuvar değerleri¹, asteni¹, ateş¹ grip-benzeri semptomlar¹, halsizlik

- 1) Klinik çalışmalarda izole olgular bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunun küçük olması nedeniyle (n = 611), advers etkinin yaygın olmayan veya nadir olup olmadığı belirlenemez.
- 2) Bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız.

Östrojen-projestojen tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilen diğer advers etkiler:

- Miyokard enfarktüsü
- Safra kesesi bozukluğu

- Deri ve deri altı doku bozuklukları: kloazma, eritema multiforme
- 65 yaşın üzerinde olası demans (bölüm 4.4'e bakınız)
- Pankeratit (bölüm 4.4'e bakınız)

Meme kanseri riski

- Östrojen ve projestojen kombinasyonunu beş yıldan daha uzun süre kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin iki kata kadar yükseldiği bildirilmiştir.
- Artmış risk tek başına östrojen kullananlarda, östrojen-projestojen kombinasyonlarını kullananlardakinden daha küçüktür.
- Riskin büyüklüğü tedavi süresine bağlıdır (bölüm 4.4'e bakınız).
- En büyük randomize, plasebo kontrollü KSG çalışmasının sonuçlarına dayalı mutlak risk tahminleri ve ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların en büyük meta-analizi aşağıda sunulmaktadır.

İleriye dönük epidemiyolojik çalışmaların en büyük meta-analizi

VKİ 27 kg/m² olan kadınlarda 5 yıllık kullanımdan sonra tahmini ilave meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç HRT kullanmamış her bin kişi başına 5 yıllık bir periyottaki insidans (50-54 yaş)*	Risk oranı	5 yıldan sonra her bin HRT kullanıcısı başına ekstra olgular
Tek başına östrojen			
50	13,3	1,2	2,7
Östrojen-projestojen kombinasyonu			
50	13,3	1,6	8,0

*VKİ 27 kg/m² olan kadınlarda 2015 yılında İngiltere'de başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanseri insidansı AB ülkeleri arasında değişken olduğundan, ekstra olguların sayısı da orantılı olarak değişkenlik gösterir.

VKİ 27 kg/m² olan kadınlarda 10 yıllık kullanımdan sonra tahmini ilave meme kanseri riski

HRT'ye başlama yaşı (yıl)	Hiç HRT kullanmamış her bin kişi başına 10 yıllık bir periyottaki insidans (50-59 yaş)*	Risk oranı	10 yıldan sonra her bin HRT kullanıcısı başına ekstra olgular
Tek başına östrojen			
50	26,6	1,3	7,1
Östrojen-projestojen kombinasyonu			
50	26,6	1,8	20,8

*VKİ 27 kg/m² olan kadınlarda 2015 yılında İngiltere'de başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Meme kanseri insidansı AB ülkeleri arasında değişken olduğundan, ekstra olguların sayısı da orantılı olarak değişkenlik gösterir.

KSG çalışmaları (ABD) – beş yıllık kullanımdan sonra meme kanseri riskinde artış

Yaş dağılımı (yıl)	5 yıl içinde her 1.000 kadın başına plasebo grubundaki insidens	Risk oranı (%95 güven aralığı)	5 yıllık bir periyotta her bin HRT kullanıcısı başına ekstra olgular (%95 güven aralığı)
Tek başına östrojen (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Östrojen (CEE) + medroksiprojesteron asetat‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡Analiz çalışma öncesinde HRT kullanmamış kadınlarla sınırlı tutulduğunda, ilk 5 yılda açıkça bir risk artışı yoktu; 5 yıldan sonra, risk, kullanmayanlardakinden daha yüksekti.

*Histerektomi yapılmış kadınlarda KSG çalışması meme kanseri riskinde bir artış göstermedi.

Endometriyal kanser riski

Uterusu olan postmenopozal kadınlar

Endometriyal kanser riski, hormon replasman tedavisi kullanmayan, uterusu olan her 1.000 kadında yaklaşık 5'tir.

Endometriyal kanser riskini artırdığı için, tek başına östrojen, uterusu olan kadınlarda hormon replasman tedavisi için önerilmemektedir (bölüm 4.4'e bakınız). Epidemiyolojik çalışmalarda, tek başına östrojen tedavisinin süresi ve östrojen dozuna göre endometriyal kanser riskinde artış 50 ile 65 yaş arası her bin kadın başına 5 ile 55 ekstra olguydu.

Tek başına östrojen tedavisine her periyotta en az 12 gün süreyle progestojenin eklenmesi bu risk artışı önleyebilir. Milyon Kadın Çalışmasında, beş yıllık kombinasyon hormon replasman tedavisi (siklik veya sürekli) endometriyal kanser riskini artırmamıştır (risk oranı 1, [0,8; 1,2]).

Over kanseri

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

Hormon replasman tedavisi venöz tromboembolizm (örneğin derin venöz tromboz veya pulmoner embolizm) gelişme riskinde göreceli 1,3-3-kat artışla ilişkilendirilmiştir. Hastalığın gelişimi hormon replasman tedavisinin ilk yılında daha sonraki döneme nazaran daha olasıdır (bölüm 4.4'e bakınız). KSG çalışmalarının sonuçları aşağıda sunulmaktadır:

KSG çalışmaları – beş yıllık kullanım sırasında venöz tromboembolizm riskinde artış

Yaş dağılımı (yıl)	5 yıl içinde her 1.000 kadın başına plasebo grubundaki insidans	Risk oranı (%95 güven aralığı)	Her bin HRT kullanıcısı başına ekstra olgular
Tek başına östrojen*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Oral östrojen-projestojen kombinasyonu			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*Çalışmaya katılanlar histerektomili kadınlardır.

Koroner kalp hastalığı riski

- Hormon replasman tedavisi için kombine östrojen ve projestojen kullanan 60 yaş üzerindeki hastalarda koroner kalp hastalığı riski hafifçe yükselmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

İskemik inme riski

- Tek başına östrojen tedavisi ve östrojen-projestojen kombinasyonu kullanan kadınlarda iskemik inme göreceli riski 1,5 katına kadar yükselebilir. Hemorajik inme riski hormon replasman tedavisi sırasında yükselmez.
- Göreceli risk yaşa veya tedavi süresine bağlı değildir, ancak bu risk açıkça yaşa-bağlıdır, hormon replasman tedavisi kullananlarda toplam inme riski yükselir (bölüm 4.4'e bakınız).

KSG çalışmalarının toplam sonuçları– beş yıllık kullanım sırasında iskemik inme riskinde* artış

Yaş dağılımı (yıl)	5 yıl içinde her 1.000 kadın başına plasebo grubundaki insidans	Risk oranı (%95 güven aralığı)	5 yıllık bir periyotta her bin HRT kullanıcısı başına ekstra olgular
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

*Burada iskemik ve hemorajik inme ayırt edilmemiştir.

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:0800 314 00 08; faks:0 312 21835 99)

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. Kanser tedavisinde kullanılan yüksek dozda medroksiprogesteron asetatın istenmeyen ciddi etkileri gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Progestojenler ve östrojenler (sabit kombinasyonlar)
ATC Kodu: G03FB06

DİVİNA iki-fazlı bir östrojen-progestojen ürünüdür. Aktif madde östradiol valerat bir sentetik 17β östradiol'dür; endojen insan östradiol'ü ile kimyasal ve biyolojik olarak aynıdır. Postmenopozal kadınlarda, endojen östrojen üretimindeki azalmayı yerine koyar ve menopozal semptomları giderir. Östrojenler menopoz ve ovariektomi sonrası osteoporozu önler.

Östrojenler endometriyal büyümeyi destekler, progesteron olmaksızın verilen östrojen endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progesteronun eklenmesi, sağlam uterusu olan kadınlarda östrojenin neden olduğu endometriyal hiperplazi riskini belirgin derecede azaltır. Medroksiprogesteron asetat (MPA), doğal progestojenin bir 17 alfa-hidroksi 6-metilprogesteron türevi olup, noretisteron asetat gibi 19-norprogestojen türevlerinden daha az androjenik etkilidir. MPA progestojen-spesifik reseptörlere bağlanır ve endometriyumda proliferatif fazdan sekretuar faza doğru bir değişime neden olur.

Klinik çalışma sonuçları

Östrojen eksikliğinin neden olduğu semptomların azaltılması ve kanama profili

Tedavinin ilk haftalarında menopoz semptomları azalmıştır. Kadınların %86'sında ortalama 5 gün süren çekilme kanaması (düzenli menstrüasyon-benzeri kanama) olmuştur. Çekilme kanaması genellikle son 2 mg E₂V + 10 mg MPA kombinasyon tabletini aldıktan 2-3 gün sonra başlamıştır.

Ara kanama ve/veya lekelenme tedavinin ilk üç ayında kadınların %24'ünde, 10-12 ay tedavi alan kadınların %34'ünde gerçekleşmiştir. Tedavinin ilk yılında kadınların %10'unda amenore gelişmiştir.

Osteoporozun önlenmesi

Menopoza bağlı östrojen eksikliği kemik yıkımında artmaya ve kemik kütlelerinde azalmaya neden olur. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine östrojenlerin etkisi doz-bağımlıdır. Koruma tedavi sürdürüldüğü müddetçe etkili görünmektedir. Hormon replasman tedavisi kesildiğinde, kemik kütlesi hormon tedavisi kullanmayanlarda olduğu gibi azalır.

KSG çalışması ve meta analizler sağlıklı kadınlarda hormon replasman tedavisinin (hem tek başına östrojen hem de kombinasyon tedavisi) kalça ve lomber omurga kırıklarını ve diğer osteoporotik kırıkları azalttığını göstermektedir. Hormon replasman tedavisi düşük kemik mineral dansitesi veya osteoporozu olan kadınlardaki kemik kırıklarını da önleyebilir, ancak şimdilik kanıtlar sınırlıdır.

Bir yıllık DİVİNA tedavisinden sonra lomber omurga kemik mineral yoğunluğu (KMY) %4,5 (± 2.9), 2 yıl sonra %6,5 (±3,1) artmıştır. Tedavi sırasında lomber omurga KMY düzeyi aynı kalan veya artan kadın yüzdesi bir yıl sonra %95,8 ve iki yıl sonra %95,7 idi.

DİVİNA kalça KMY düzeyini de etkilemiştir. Femur boynunda artış bir yıl sonra %1,0 ($\pm 3,2$) ve 2 yıl sonra %1,8 ($\pm 3,9$) idi. Tedavi sırasında femur boynu KMY düzeyi aynı kalan veya artan kadın yüzdesi bir yıl sonra %58,3 ve iki yıl sonra %60,9 idi. Ward üçgeni için karşılık gelen değerler %4,7 ($\pm 5,9$) ve %7,0 ($\pm 5,1$) idi ve Ward üçgenindeki KMY düzeyinin tedavi sırasında aynı kaldığı veya arttığı kadın yüzdesi %83,3 ve %100 idi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Östradiol valerat oral uygulama sonrası iyi emilir ve hızlı şekilde serbest östradiol'e metabolize olur. DİVİNA ile yapılan farmakokinetik çalışmada, östradiolün maksimum plazma düzeylerine $6,7 \pm 2,9$ saat (t_{maks}) ulaşmıştır. Bir çoklu-doz çalışmasında, 2 mg'lık bir dozu takiben doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 234 ± 99 pmol/L, ortalama düzey ($C_{ortalama}$) 180 ± 81 pmol/L ve vadi düzeyi (C_{min}) 135 ± 75 pmol/L idi. Sonuçlar ortalama değer \pm SD (standart sapma) olarak sunulmaktadır.

Vücutta östradiol, seks hormonu bağlayıcı globuline ve albümine bağlanır. Serbest östradiol, karaciğerde kısmen östron gibi daha az aktif östrojenlere metabolize edilir. Östronun doruk plazma konsantrasyonu, bir tabletin uygulanmasından $5,9 \pm 1,9$ saat sonra görülebilir. Östronun C_{max} 'ı yaklaşık $1,660 \pm 871$ pmol/l, C_{min} $819 + 519$ pmol/l ve Kaverage $1,120 \pm 674$ pmol/l idi. Sonuçlar ortalama değerler \pm SD olarak sunulmuştur. Östrojenlerin çoğu, konjugatlar (sülfatlar ve glukuronidler) olarak böbrekler yoluyla atılır.

Medroksiprogesteron asetat, gastrointestinal kanaldan kolayca absorbe edilerek dolaşımdan ekstrasvasküler dokuya dağılır. DİVİNA uygulanmasını takiben MPA maksimum plazma konsantrasyonuna $2,9 \pm 1,8$ saatte ulaşır. 10 mg'lık bir MPA dozundan sonra, C_{maks} değeri yaklaşık 720 ± 285 pg/mL, C_{min} $212 + 82$ pg/mL ve $C_{ortalama}$ $311 + 117$ pg/mL idi. Sonuçlar ortalama değer \pm SD olarak sunulmaktadır. Terminal eliminasyon yarı ömrü 50 ila 60 saattir. Metabolizma hakkında sınırlı dokümantasyon vardır. MPA karaciğerde metabolize edilir ve esas olarak feçes (dışkı) ve ayrıca kısmen idrar ve safrada glukuronidler olarak atılır. Medroksiprogesteronun metabolitlerinin farmakolojik aktivitesi ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Dağılım:

Östradiol dolaşımda, 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 güvenilirlik verileri

Hayvan alışmaları, östradiol ve medroksiprojesteron asetatın beklenen östrojen ve projestojen etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her bir Mavi Tablet;
Laktoz (sığır sütü)
Mısır Nişastası
İndigokarmin (E 132)
Jelatin
Polivinilpirolidon K 25
Saf Su
Talk
Magnezyum Stearat

Her bir Beyaz Tablet;
Laktoz (sığır sütü)
Mısır Nişastası
Jelatin
Saf Su
Talk
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf mr

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliėi ve içeriėi

11 adet beyaz ve 10 adet mavi tabletlik PVC/PVDC/Al blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.
Reřitpařa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467

Maslak / Sarıyer / İSTANBUL

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

93/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.01.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 12.01.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ