

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTIVELE® 1 mg/0.5 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin maddeler:**

Her bir film kaplı tablet östradiol 1 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 0.5 mg içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat (37.0 mg/tablet)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Menopoz sonrasında bir yıldan daha fazla olan kadınlarda östrojen eksikliği semptomları için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

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

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ACTIVELE, uterusu yerinde olan kadınlar için tasarlanmış kesintisiz kombine hormon replasman tedavisi ürünüdür.

**Pozoloji:**

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

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

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

**Uygulama şekli:**

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

Eğer hasta bir tablet almayı unutursa, unutulmuş tablet devam eden on iki saat içerisinde alınmalıdır. Eğer 12 saati geçerse unutulmuş tablet atılmalıdır. Bir dozun unutulması ara kanama ve lekelenme ihtimalini artırabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

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

**Karaciğer yetmezliği:**

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

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

**Geriyatrik popülasyon:**

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmişteki idiyopatik veya mevcut olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)

- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalıklar (örn. anjina, miyokard infarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesini engelleyen karaciğer hastalığı hikayesi
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

##### Tıbbi muayene/takip

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

##### Takip edilmesi gerekli durumlar

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

Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis

Tromboembolik bozukluk hikayesi veya risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)

Östrojene bağlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım

Hipertansiyon

Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)

Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus

Kolelithiyazis

Migren veya (şiddetli) baş ağrısı

Sistemik lupus eritematozus

Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)

Epilepsi  
Astım  
Otosklerozis

### Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Hamilelik

### Endometriyal hiperplazi

Endometriyal hiperplazi ve kanser riski, östrojenler tek başına ve uzun süre uygulandığında artmaktadır (bakınız bölüm 4.8). Histerektomize olmayan kadınlarda, her siklusta en az 12 gün boyunca bir progestagen ilavesi bu riski büyük oranda azaltır.

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

### Meme kanseri

Randomize plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) ve Milyon Kadın Çalışması'nı (MWS) da içeren epidemiyolojik çalışmalar, HRT amacı ile birkaç yıl östrojen, östrojen-progestagen kombinasyonlarını veya tibolonu alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Bütün HRT için, risk artışı, ilacın alınmaya başlamasını takip eden birkaç yıl içinde ortaya çıkmakta ve ilaç alındığı süre ile artmaktadır, ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç yıl (en fazla beş yıl) içinde başlangıç değerlerine dönmektedir.

Milyon Kadın Çalışması'nda (MWS), konjuge equin östrojen (CEE) veya östradiol (E2) ile meme kanseri rölatif riski, siklik veya sürekli progestagen eklenmesiyle, progestagenin tipinden bağımsız olarak artmıştır. Farklı kullanım şekilleri arasında risk açısından bir farklılık gösterecek hiçbir kanıt yoktur.

WHI çalışmasında kullanılan kesintisiz kombine konjuge equin östrojen ve medroksiprogesteron asetat (CEE+MPA) ürünü, plaseboya oranla biraz daha büyük boyutta ve daha sık lokal lenf nodu metastazı olan meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

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

### Venöz tromboembolizm

HRT, daha yüksek venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Epidemiyolojik çalışmalar ve bir randomize kontrollü çalışma, kullanmayanlara oranla kullananlarda 2-3 kat yüksek risk bulmuştur. Kullanmayanlarda 5 yıllık periyot için VTE vaka sayısı 50-59 yaş arasında her 1000 kadında yaklaşık 3, 60-69 yaş arasında ise her 1000 kadında 8 olduğu tahmin edilmiştir. 5 yıl HRT kullanan sağlıklı kadınlarda, 5 yıllık sürede ek VTE vakalarının sayısı 50-59 yaş grubunda her 1000 kadın için 2 ila 6 (en iyi tahmin=4), 60-69 yaş grubunda her 1000 kadın için 5 ila 15 (en iyi tahmin=9) olarak tahmin edilmektedir. Bu tip olayların oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır.

VTE için bilinen risk faktörleri genel olarak, kişisel veya ailesel öykü, ciddi obesite (Beden kütle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve sistemik lupus eritematozis (SLE)'dir. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

VTE hikayesi veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler. HRT bu riski artırabilir. Kişisel veya güçlü ailesel tromboemboli hikayesi veya tekrarlayan spontan (kendiliğinden) düşüklükler, trombofilik bozukluğun ekarte edilmesi amacıyla araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam bir değerlendirilmesi yapılmaya kadar veya antikoagülan tedavi başlayana dek, bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak görülmelidir. Halihazırda antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için yarar/zarar oranının dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

VTE riski, uzun süreli hareketsizlik, önemli travma veya cerrahi müdahale durumunda geçici olarak yükselebilir. 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, özellikle abdominal veya alt ekstremitelerin ortopedik cerrahisi öncesinde, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin bırakılması gündeme gelmelidir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

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

### Koroner arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalara göre, kesintisiz kombine konjuge östrojenler ve medroksiprogesteron asetat (MPA) tedavisi ile kardiyovasküler fayda sağlanacağına dair kanıt yoktur. İki büyük klinik çalışma (WHI ve HERS, Kalp ve Östrojen/progestin Replasman

çalışması), kullanımın ilk yılında artmış muhtemel bir kardiyovasküler morbidite riski olduğunu ve sonrasında genel hiçbir faydanın olmadığını göstermiştir. Diğer HRT ürünleri için kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen sadece sınırlı veriler mevcuttur. Bu nedenle, bu bulguların diğer HRT ürünlerine uygulanabilirliği şüphelidir.

### İnme

Bir randomize klinik çalışma (WHI-çalışması), ikincil sonuç olarak, kesintisiz kombine konjuge östrojenler ve MPA ile tedavi edilen sağlıklı kadınlarda artmış iskemik inme riski bulmuştur. HRT kullanmayan 50-59 yaş grubundaki kadınlarda 5 yılın üzerindeki periyotta oluşacak inme vakalarının sayısının her 1000 kadında yaklaşık 3 ve 60-69 yaş grubunda 1000 kadında 11 olacağı tahmin edilmektedir. 5 yıl boyunca konjuge östrojenler ve MPA kullanan kadınlarda ek vakaların sayısının 50-59 yaş grubunda her 1000 kadın için 0 ila 3 arasında (en iyi tahmin=1), 60-69 yaş grubunda her 1000 kadın için 1 ila 9 arasında (en iyi tahmin=4) olacağı tahmin edilmektedir. Artmış riskin diğer HRT ürünlerine uygulanabilirliği bilinmemektedir.

### Over kanseri

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda sadece-östrojen içeren HRT'lerin ve östrojen artı progestogen içeren HRT'lerin uzun süreli (en az 5 veya 10 yıl) kullanımı over kanseri riski artışı ile ilişkilendirilmiştir.

### Diğer koşullar

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

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

Östrojenlerin tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırması nedeni ile, proteine bağlı iyot (PBI) olarak değerlendirilen ve T4 seviyeleri (direkt 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. Diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir, örn. kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), sırasıyla dolaşımdaki kortikosteroidler ve seks steroidlerinin artışına sebep olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif

hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

Kognitif fonksiyonlardaki iyileşme için kesin bir kanıt yoktur. WHI çalışmasında, 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine CEE ve MPA kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair bazı kanıtlar vardır. Bu sonuçların daha genç post-menopozal kadınlara veya diğer HRT preparatlarına uygulanabilirliği bilinmemektedir.

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

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

Östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizması, özellikle sitokrom P 450 enzimleri gibi ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen antikonvülsanlar (örn. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) benzeri maddelerle birlikte kullanıldığında artabilir.

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

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

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

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

##### Gebelik dönemi

ACTIVELLE, hamilelik sırasında endike değildir.

ACTIVELLE ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir.

Maruz kalınan sınırlı sayıdaki hamilelik verisi, noretisteron'un fötüs üzerine advers etkilerini göstermiştir. Normalde HRT ve OC formülasyonlarında kullanılan daha yüksek dozların, dişi fötüslerde erkekleşmeye yol açtığı gözlenmiştir. Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, yanlışlıkla östrojenler ve progestagenlerin kombinasyonlarına maruz kalan fötüslerde, hiçbir teratojenik veya fötötoksik etkiyi göstermemektedir.

## **Laktasyon dönemi**

ACTIVEVILLE, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bilinen bir etkisi yoktur.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Klinik deneyim:

ACTIVEVILLE ile klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen advers (istenmeyen) olaylar, hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilen vajinal kanamalar ve meme ağrısı/hassasiyettir. Vajinal kanamalar genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk aylarda oluşur. Meme ağrısı genellikle birkaç aylık tedaviden sonra kaybolur. Randomize klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ACTIVEVILLE ile yüksek sıklıkta gözlenen ve genel olarak değerlendirildiğinde tedavi ile ilişkili olduğuna karar verilen bütün advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

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

#### **Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar**

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

#### **İmmun sistem bozuklukları**

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

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: Sıvı retansiyonu, ayrıca "genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili sorunlara" bakınız

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Depresyon veya depresyonda kötüleşme

Yaygın olmayan: Sinirlilik

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Baş ağrısı, migren veya migrende kötüleşme

#### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit

Seyrek: Derin venöz tromboembolizm, pulmoner embolizm



### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Bulantı

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

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

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

### **Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Bacak krampları

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok yaygın: Meme ağrısı veya meme hassasiyeti, vajinal kanama

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

### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları**

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği

### **Araştırmalar**

Yaygın: Kilo artışı

### **Meme kanseri**

Çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmadan ve Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) adlı bir randomize plasebo-kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlara göre, halen kullanmakta olan veya yakın zamanda HRT kullanmış olanlarda, genel meme kanseri riski HRT kullanım süresi ile artmaktadır.

Sadece östrojen kullanılan HRT için, 51 epidemiyolojik çalışmanın (HRT kullanımının >%80'i, sadece östrojen kullanılan HRT) ve epidemiyolojik Milyon Kadın Çalışmasının (MWS) orijinal verilerinin yeniden analizinde bağıl risk tahminleri (RR) sırasıyla 1.35 (%95 CI 1.21-1.49) ve 1.30 (%95 CI 1.21-1.40) olarak benzerdir.

Östrojen artı progestagen kombine HRT için, birkaç epidemiyolojik çalışma, tek başına östrojenlere göre daha yüksek bir risk bildirmiştir.

MWS, hiç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, çeşitli tiplerde östrojen-progestagen kombinasyonu HRT kullanımının (RR=2.00, %95 CI:1.88-2.12) sadece östrojen kullanımına (RR=1.30, %95 CI: 1.21-1.40) veya tibolon kullanımına (RR=1.45; %95 CI 1.25-1.68) oranla daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

WHI çalışması, 5.6 yıllık östrojen-progestagen kombine HRT (CEE+MPA) kullanımı sonrası, bütün kullanıcılar da plasebo ile karşılaştırıldığında tahmini riski 1.24 (%95 CI 1.01-1.54) olarak bildirmiştir.

MWS ve WHI çalışmasında hesaplanan mutlak riskler aşağıda gösterilmektedir:

MWS, gelişmiş ülkelerdeki bilinen ortalama meme kanseri sıklığını şu şekilde tahmin etmektedir:

- HRT kullanmayan kadınlar için, 50 ila 64 yaş arasında her 1000 kadından yaklaşık 32'sinde meme kanserinin teşhis edileceği beklenmektedir.
- Yakın zamanda HRT kullanmış veya kullanmakta olan 1000 kadın için, ilgili periyot sırasındaki ek vakaların sayısı
  - Sadece östrojen replasman tedavisi kullananlar için
    - 5 yıllık kullanım için 0 ila 3 arasında (en iyi tahmin=1.5)
    - 10 yıllık kullanım için 3 ila 7 arasında (en iyi tahmin=5)
  - Östrojen artı progesteron kombine HRT kullanıcıları için,
    - 5 yıllık kullanım için 5 ila 7 arasında (en iyi tahmin=6)
    - 10 yıllık kullanım için 18 ila 20 arasında (en iyi tahmin=19)

WHI çalışması 50 ila 79 yaş arası kadınların 5.6 yıllık takibi sonrası, her 10.000 kadın yılı için östrojen-progesteron kombine HRT (CEE+MPA)'ye bağlı 8 ek invazif meme kanseri vakası olacağını tahmin etmektedir.

Çalışma verilerinden yapılan hesaplamalara bağlı olarak, tahmin edilen:

- Plasebo grubundaki 1000 kadın için,
  - 5 yıl içinde ortalama 16 invazif meme kanseri vakası teşhis edilecektir.
- Östrojen+progesteron kombine HRT (CEE+MPA) kullanan 1000 kadın için, ek vakaların sayısı şöyledir;
  - 5 yıllık kullanım için 0 ila 9 arasında (en iyi tahmin=4)

HRT kullanan kadınlardaki ek meme kanseri vakalarının sayısı, kullanmaya başladığındaki yaştan bağımsız olarak HRT'ye başlayan kadınlardakine genel olarak benzerdir (45-65 yaşları arasında) (bakınız bölüm 4.4).

### Endometriyal kanser

Uterusu mevcut olan kadınlardaki endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski, tek başına östrojenlerin artan kullanım süresi ile birlikte artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, HRT kullanmayan kadınlar için en iyi risk tahmini, 50 ve 65 yaşları arasındaki her 1000 kadından yaklaşık 5'inde endometriyal kanser teşhis edilmesi beklenmektedir. Tedavinin süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak, yalnızca östrojen kullananlar arasındaki endometriyal kanser riskinde bildirilen artış, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında 2 ila 12 kat daha büyüktür. Sadece-östrojen tedavisine bir progesteron eklenmesi bu artmış riski büyük ölçüde azaltır.

## Over kanseri

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda bildirildiği gibi, sadece-östrojen ve kombine östrojen - progestogen içeren HRT'lerin uzun süreli kullanımı over kanseri riskini çok az artırabilir (bakınız bölüm 4.4).

### Pazara çıkış sonrası deneyim:

Yukarıda belirtilen advers (istenmeyen) ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdakiler spontane olarak bildirilmiş ve genel olarak ACTIVELLE tedavisiyle muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu spontan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranı çok düşüktür. (<1/10,000 hasta yılı). Satış sonrası deneyim, iyi bilinen advers ilaç reaksiyonları ve genellikle önemsiz olarak kabul edilen bildirimleri içermektedir. Verilen sıklıklar bu bilgi ışığında yorumlanmalıdır:

- İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipleri de kapsayan): Endometrial kanser
- İmmun sistem bozuklukları: Aşırı duyarlılık (hipersensitivite)
- Psikiyatrik bozukluklar: Uykusuzluk, anksiyete, libidoda azalma, libidoda artış
- Sinir sistemi bozuklukları: Baş dönmesi
- Göz bozuklukları: Görme bozukluğu
- Vasküler bozukluklar: Hipertansiyonda kötüleşme
- Gastrointestinal bozukluklar: Dispepsi, kusma
- Hepatobiliyer bozukluklar: Safra kesesi hastalığı, kolelithiyazis, kolelithiyaziste kötüleşme, kolelithiyazisin yeniden oluşması.
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Sebore, döküntü, anjiyonörotik ödem
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometrial hiperplazi, vulvovajinal kaşıntı
- Araştırmalar: Kilo azalması, kan basıncı artışı

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

- Östrojene bağlı iyi ve kötü huylu neoplazmalar, örn. Endometrial kanser
- Venöz tromboembolizm, örn. Derin bacak veya pelvik venöz trombozlar ve pulmoner embolizm, hormon replasman tedavisi kullanıcılarında, kullanmayanlara oranla daha sıktır. Daha geniş bilgi için bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümlerine bakınız.
- Miyokard infarktüsü ve inme
- Deri ve derialtı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- Olası demans (bakınız bölüm 4.4)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: progestogenler ve östrojenler, sabit kombinasyon.

ATC kodu: G03FA01

Etki mekanizması:

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

Östrojenler, menopoz veya overlerin çıkarılmasını takiben kemik kayıplarını önler.

Noretisteron asetat: Östrojenlerin endometriyumun büyümesini uyarması nedeniyle, tek başına kullanılan östrojenler, endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestagenin eklenmesi, non-histerektomize kadınlarda östrojenlerle uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini büyük oranda azaltır.

ACTIVEVILLE ile yapılan klinik çalışmalarda, noretisteron komponentinin eklenmesi, 17 beta-östradiol'ün vazomotor semptomları giderici etkisini artırmıştır.

Menopozal semptomların iyileşmesi, tedavinin ilk birkaç haftasında elde edilmektedir.

ACTIVEVILLE, sıklık veya ardışık HRT ile ilişkili düzenli çekilme kanamalarının önlenmesi amacıyla verilen kesintisiz kombine bir HRT'dir. 9-12 aylık tedavi sonrası kadınların %90'ında amenore (kanama veya lekelenme olmaması) gözlenmektedir. Kanama ve/veya lekelenme tedavinin ilk 3 ayında kadınların %27'sinde, 10-12 aylık tedavi sonrasında ise %10'unda görülmüştür.

Menopoz sırasındaki östrojen eksikliği ile, kemik döngüsünün artışı ve kemik kütlelerinde azalma ilişkilidir. Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri doza bağlıdır. Koruyuculuğunun tedavi devam ettiği sürece etkili olduğu görülmektedir.

HRT'nin kesilmesini takiben, kemik kütlesi tedavi edilmeyen kadınlardakine benzer oranda kaybedilir.

WHI çalışması ve meta-analizi yapılmış çalışmalardaki kanıtlar, halihazırda tek başına veya bir progestagen ile kombine HRT kullanımının -genel olarak sağlıklı kadınlara verildiğinde- kalça, omurga ve diğer osteoporotik kırıkların riskini azalttığını göstermektedir. HRT ayrıca düşük kemik yoğunluğu olan ve/veya tespit edilmiş osteoporozu olan kadınlarda da kırıkları önleyebilir, ancak bu konudaki kanıtlar sınırlıdır.

ACTIVEVILLE'in kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi, 2 yıllık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada postmenopozal kadınlarda (bir çalışmada n=327, ACTIVEVILLE ile 47, Kliogest (2 mg östradiol ve 1 mg noretisteron asetat) ile 48 ve hastanın dahil olduğu ve bir başka çalışmada n=135, 46 hasta ACTIVEVILLE kullanmaktaydı) incelenmiştir. Bütün kadınlar günlük 500 ila 1000 mg kalsiyum desteği almıştır. ACTIVEVILLE, kalsiyum destekli plasebo ile tedavi edilen kadınlarla karşılaştırıldığında, lomber omurga, tüm kalça, distal radius ve vücudun tümünde kemik kaybını anlamlı olarak önlemiştir. Erken postmenopozal kadınlarda (son adetinin üzerinden 1 ila 5 yıl geçen hastalar) 2 yıllık ACTIVEVILLE tedavisini tamamlayan hastalarda, kemik mineral yoğunluğunda plaseboya karşı, başlangıçtan itibaren yüzde değişim lomber omurga, femur boynu ve femoral trokanter de sırasıyla %4.8±0.6, %1.6±0.7 ve %4.3±0.7 (ortalama±SEM) iken 2 mg E<sub>2</sub> ve 1 mg NETA (Kliogest) içeren yüksek dozlu kombinasyon ile değerler sırasıyla %5.4±0.7, %2.9±0.8 ve %5.0±0.9 dur. 2 yıllık tedavi sonrasında, kemik mineral yoğunluğunu koruyan veya artıran kadın yüzdesi, ACTIVEVILLE ve Kliogest ile tedavi edilen kadınlarda sırasıyla %87 ve %91'idi. Ortalama yaşı 58 olan postmenopozal kadınlarda yürütülen bir çalışmada, 2 yıllık ACTIVEVILLE ile kemik mineral yoğunluğunun lomber omurgada %5.9±0.9, tüm kalçada %4.2±1.0, distal radiusta %2.1±0.6 ve tüm vücutta %3.7±0.6 artmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### 17β-östradiol

##### Emilim:

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

##### Dağılım:

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

##### Biyotransformasyon/Metabolizma:

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

##### Eliminasyon/Atılım:

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

## Noretisteron asetat

### Emilim:

Noretisteron asetat oral olarak uygulandıktan sonra hızla emilir ve noretisteron'a (NET) dönüşür.

### Dağılım:

Karaciğerde ve diğer enterik organlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve 0.5-1.5 saat içinde yaklaşık 3.9 ng/ml'lik (aralık 1.4 - 6.8 ng/ml) bir pik plazma konsantrasyonuna ulaşır.

### Biyotransformasyon/Metabolizma:

NET'in sonlanma yarı ömrü yaklaşık 8-11 saattir. NET, SHBG'ye (%36) ve albumine (%61) bağlanır. En önemli metabolitleri, temel olarak sülfat veya glukuronid konjugatları olarak idrarla atılan 5 $\alpha$ -dihidro-NET ve tetrahidro-NET izomerleridir.

Yaşlılardaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

Noretisteron, sıçan ve maymunlarda, diğer progestagenler gibi, dişi fötüslerin erkekleşme belirtilerine sebep olmuştur. Noretisteronun yüksek dozları sonrası, embriyöetal etkiler gözlenmiştir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Kopovidon

Talk

Magnezyum stearat

Film kaplama:  
Hipromelloz  
Triasetin  
Talk

## **6.2 Geçimsizlikler**

Yoktur.

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin üzerinde saklanmamalıdır.  
Buzdolabına konmamalıdır.  
Işıktan korumak için kutu dış kartonun içerisinde saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Takvimli ve çevirimli kutu içerisinde 1x28 tablet

28 tabletlik takvimli ve çevirimli kutu aşağıdaki 3 kısımdan oluşur:  
Renkli, saydam olmayan polipropilenden yapılmış taban  
Saydam polistirenden yapılmış halka şekilli kapak  
Renkli saydam olmayan polistirenden yapılmış olan merkezi çevrimli kısım .

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

## **8. RUHSAT NUMARASI**

110/92

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 14.09.2006

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**