

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELBIENNE 2 mg/ 1 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet etken madde olarak 2 mg dienogest ve 1 mg estradiol valerat (0.764 mg estradiol eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler: Laktoz (sığır sütünden elde edilen şeker) monohidrat.....58,22 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık pembe renkli, yuvarlak film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Son adetinden bu yana bir yıldan fazla zaman geçen menapoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı semptomları gidermek için Hormon Replasman Tedavisi (HRT).

65 yaş üstü kadınların tedavisi konusunda deneyim sınırlıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VELBIENNE tedavisine başlama

Herhangi bir hormon replasman tedavisi almamış kadınlarda veya bir replasman tedavisinden diğerine geçecek olan kadınlarda, kombine replasman tedavisi herhangi bir günde başlayabilir.

Devam eden ardışık hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedavi, önceki tedavi döngüsünün tamamlanmasından sonraki gün başlatılmalıdır.

Siklik hormon replasman tedavisinden HRT'ye geçen kadınlarda tedavi, biraz ara verdikten sonra başlatılmalıdır

Günde bir tablet alınır. Her blisterde 28 gün boyunca kullanılmak üzere yeterli tablet bulunmaktadır.

Menapoz sonrası semptomların hem başlamasında hem de devam etmesinde, mümkün olan en kısa sürede en düşük etkin doz kullanılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4.).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Tabletler bir miktar sıvı ile çiğnmeden alınır. Tedavi sürekli, bu da bir sonraki blisterin ara vermeden alınması demektir.

Tabletler her gün aynı saatte alınmalıdır.

Bir tabletin alınması unutulursa, mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Unutulan son dozun üzerinden 24 saatten fazla geçmişse, ilave tablet alınması gerekmez. Birkaç tabletin alınması unutulursa, kanama meydana gelebilir .

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VELBİENNE farmakokinetiği ile ilgili veri bulunmamaktadır. VELBİENNE ağır karaciğer fonksiyonu bozukluğu bulunan kadınlarda kontrendikedir (ayrıca bkz.: Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VELBİENNE kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

VELBİENNE çocuklarda ve adölesanlarda kullanım için endike değildir.

Geriyatrik popülasyon:

VELBİENNE'in yaşlılarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Mevcut veya daha önceden geçirilmiş meme kanseri varlığı veya şüphesi
- Östrojene bağlı malign tümör veya benzer şüpheli (özellikle endometrium karsinomu)
- Genital bölgede kanama
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi
- Daha önceden geçirilmiş veya mevcut venöz tromboembolik bozukluklar (özellikle derin ven trombozu, pulmoner emboli)
- Mevcut veya daha önceden geçirilmiş arteriyel tromboembolik hastalık (özellikle angina, myokard infarktüsü)
- Bilinen tromboembolik hastalıklar (ör. protein C, protein S veya anti-trombin eksikliği, bkz. bölüm 4.4)
- Akut karaciğer hastalığı veya ilgili karaciğer enzimlerinin henüz normalleşmediği geçirilmiş karaciğer hastalığı
- Porfiri

- Etkin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık (bkz: Bölüm 6.1)
- Gebelik,
- Laktasyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HRT, sadece yaşam kalitesini etkileyen menapoz sonrası şikayetleri tedavi etmek için kullanılmalıdır.

En az yılda bir kere fayda ve riskler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. HRT'ye ancak faydalar risklerden fazlaysa devam edilmelidir.

Erken menapozda HRT risklerini değerlendirme ile ilgili veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, genç kadınlarda olası yan etki kesin riski daha düşük olduğundan, yaşlı kadınlara göre genç kadınlarda fayda/risk oranı daha iyidir.

Tıbbi muayene / kontrol muayeneleri

Hormon replasman tedavisine başlamadan veya tedaviye ara vermeden önce, hastanın detaylı öyküsü ve aile öyküsü alınmalıdır. Bu anamnezlerden sonra, kontrendikasyonlara ve uyarılara dikkat edilerek fiziksel muayene (karın ve göğüsler dahil) yapılmalıdır. Tedavi sırasında, düzenli takip muayenelerinin yapılması tavsiye edilir, bu muayenelerde kadının bireysel risk durumuna göre sıklık ve türe göre değerlendirme yapılmalıdır.

Kadınlar memelerindeki değişiklikler hakkında bilgilendirilmeli ve bu değişiklikleri doktorlarına anlatmaları tavsiye edilmelidir (bkz. aşağıda "meme kanseri"). Mamografi gibi görüntüleme tekniklerinin dahil edildiği muayeneler, mevcut önleyici uygulamalar ve kadının klinik ihtiyaçlarına göre yapılmalıdır.

İzlem gerektiren durumlar

Gebelik süresince veya bir önceki hormon tedavisi esnasında aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa, daha önceden oluşmuşsa ve/veya kötüye gitmişse, hastalar yakından izlenmelidir. Mevcut hormon replasman tedavisi sırasında VELBIENNE ile aşağıdaki durumlardan veya hastalıklardan biri meydana gelirse veya kötüleşirse de yakın izlem yapılmalıdır:

- leiomyom veya endometriozis
- tromboembolizm açısından risk faktörleri (bkz. aşağı)
- östrojene bağlı tümörler açısından risk faktörleri, ör. birinci derece akrabalarda meme kanserinin meydana gelmesi
- hipertansiyon
- karaciğer hastalıkları (ör. karaciğer adenomu)
- damar tutulumu olsun veya olmasın diabetes mellitus
- safra kesesi taşı
- migren veya şiddetli baş ağrısı
- sistemik lupus eritematozus (SLE)
- önceden geçirilmiş endometrial hiperplazi (bkz. aşağı)
- epilepsi
- astım
- otoskleroz

Tedavinin hemen kesilmesinin gerektiği durumlar:

Bir kontrendikasyon oluştuğunda veya aşağıdaki durumlardan herhangi birinde tedavi derhal sonlandırılmalıdır:

- sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme
- kan basıncında belirgin yükselme
- yeni başlayan migren tipi ağrılar
- gebelik

Endometriyum hiperplazisi ve karsinoma

Uterus bütünlüğü bozulmamış kadınlarda, uzun süreli östrojen monoterapisinde endometrial hiperplazi ve karsinom gelişme riski artmaktadır. Östrojen monoterapisi alan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskinde bildirilen artış, HRT almayan kadınlara göre 2 ila 12 kat arasında değişmekte olup, bu risk artışı ilacın veriliş süresine ve östrojen dozuna bağlıdır (bkz. bölüm 4.8). Tedaviden sonra, risk artışı en az 10 yıl devam edebilir.

Ayda en az 12 gün veya 28 günlük döngüler halinde siklik progesteron verilmesi veya uterus bütünlüğü bozulmamış kadınlarda sürekli kombine östrojen- progesteron tedavisine devam edilmesi, sadece östrojen kullanımına bağlı risk artışını önlemektedir.

Tedavinin ilk aylarında ani ve seyrek kanamalar meydana gelebilir. Bu türden kanamalar, tedavinin seyri sırasında veya tedaviye son verildikten sonra devam ederse, nedeninin tetkik edilerek duruma göre endometriyumun malign hastalığını dışlamak adına endometriyum biyopsisi yapılmalıdır.

Meme kanseri

Tüm bu bulgular, östrojen-progesteron kombinasyonlarını kullanan kadınlar için genellikle artmış ve uzun süreli meme kanseri riskini işaret eder. Bu durum, sadece östrojen ile HRT olan kadınlar için de geçerlidir.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi

Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) tarafından yaptırılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışma ile epidemiyolojik çalışmalarda, HRT amacıyla kombine östrojen-progesteron alan kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış tespit edilmiştir. Bu risk yaklaşık 3 yıldan sonra gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Östrojen monoterapisi

WHI (Kadın Sağlığı Girişimi) çalışmasında östrojen monoterapisi alan histerektomize kadınlarda meme kanseri riskinin artmasına dair veri bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmalarda, östrojen monoterapisi alanlarda meme kanseri tanısı açısından hafifçe artmış risk gösterilmiştir. Bununla birlikte, östrojen-progesteron kombinasyonları ile tedavi olanlara göre risk anlamlı derecede düşüktür (bkz. bölüm 4.8).

Risk artışı birkaç uygulama yılından sonra gösterilmiştir, bununla birlikte tedavinin üzerinden yıllar geçtikten sonra (en geç 5 yıl) yaşa uygun olarak temel riske dönmektedir.

Özellikle östrojen ve progesteronlarla yapılan kombine tedavi içeren HRT, memede artmış doku yoğunluğuna neden olmaktadır, bu da mamografide meme kanserinin radyolojik tanısını olumsuz etkileyebilmektedir.

Over kanseri

Over kanseri meme kanserine göre daha seyrek görülür.

Kapsamlı bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik bilgiler hormon replasman tedavisi çerçevesinde östrojen tekli ilaçları kullanan veya kombine östrojen-progestojen ilaçları kullanan hastalarda riskin bir miktar arttığını göstermekle birlikte, bu risk kendisini 5 yıl süreyle göstermekte ve tedavi sona erdikten sonra da zaman içerisinde azalmaktadır.

WHI (Kadın Sağlığı Girişimi) çalışması dahil bazı çalışmalarda, karşılık gelen riskin uzun süreli kombine HRT ile kıyaslanabilir veya biraz daha düşük olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

- HRT, özellikle derin venöz trombozu veya pulmoner emboli açısından venöz tromboembolizm (VTE) riskinde 1.3-3 kat artışla ilişkilendirilir. HRT'nin ilk yılında, daha sonraki yıllara göre VTE daha sık meydana gelir (bkz. bölüm 4.8).
- Bilinen trombofilisi olan hastalarda VTE riski artmıştır. HRT bu riski artırabilir ve bu nedenle bu hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
- Genel olarak kabul edilen VTE risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, ileri yaş, büyük ameliyatlara, uzamış immobilizasyon, aşırı kilo (VKİ > 30 kg/m²), gebelik, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanser yer almaktadır. VTE'de varislerin olası rolü ile ilgili bir görüş birliği yoktur.
- Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, ameliyat sonrasında VTE'yi önlemek için önlemler alınmalıdır. Planlı bir operasyon sonrasında uzamış immobilizasyon için, ameliyat öncesinde 4 ila 6 hafta HRT'ye devam edilmemesi tavsiye edilmektedir. Tedavi sadece kadın tekrar hareketlendiğinde devam ettirilmelidir.
- Geçmişinde VTE öyküsü bulunmayan ama birinci derece akrabalarında genç yaşta VTE öyküsü olan kadınlarda trombofilisi taraması dikkate alınabilir. Hasta bu işlemin sınırlı geçerliliği açısından (trombofilisi neden olan defektlerin bir kısmı) daha önce detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Trombofilisi bir defekt tespit edilirse ve akrabalarda da tromboz varlığı biliniyorsa veya defektin ciddi olduğu tanımlanırsa (ör. anti-trombin, protein S ve/veya protein C eksikliği veya defekt kombinasyonu), HRT kontrendikedir.
- Antikoagülanlarla tedavi alan hastalarda, HRT kullanımına başlamadan önce risk-yarar oranı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.
- HRT başlangıcından sonra VTE gelişirse, ilaç bırakılmalıdır. Hastalara tromboemboli ile ilgili olası semptomları (özellikle bacakta ağrılı şişlik, göğüste ani ağrı, solunum güçlüğü) fark ettiklerinde derhal bir doktora danışmaları gerektiği önerilmelidir.

Koroner Kalp Hastalığı (KKH)

Randomize kontrollü çalışmalarda, koroner kalp hastalığı varlığından bağımsız olarak, östrojen ve progestojen içeren kombine HRT preparatlarının veya tek başına östrojen tedavisinin kadınları miyokard enfarktüsünden koruduğuna dair bir kanıt yoktur.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi

Koroner kalp hastalığı rölatif riski, östrojen ve progestojen ile kombine HRT'de hafif derecede artmaktadır. Koroner kalp hastalığı riski büyük ölçüde yaşa bağlı olduğundan, menapoz öncesi sağlıklı kadınlarda östrojen ve progestojene bağlı HRT'de ilave vakaların meydana gelme oranı düşüktür. Bununla birlikte, oran yaşla birlikte artmaktadır.

Östrojen monoterapisi

Randomize kontrollü çalışmalarda, tek başına östrojen kullanan histerektomize kadınlarda KKH riskinin arttığına dair bir kanıt bulunmamıştır.

İnme

Östrojen ve progestojen ile kombine tedavi ve tek başına östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artan inme riski ile ilişkilidir. Rölatif risk, yaştan ve menapozdan itibaren geçen süreden bağımsızdır. Bununla birlikte, temel inme riski büyük ölçüde yaşa bağımlı olduğundan, HRT alan kadınlarda genel inme riski artan yaşla birlikte artmaktadır (bkz. bölüm 4.8).

Diğer Hastalıklar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilir; bu nedenle kardiyak veya renal disfonksiyonu olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların yakından izlenmesi gerekir, çünkü dolaşımdaki VELBİENNE plazma konsantrasyonunun artması beklenir.

Östrojen tedavisi bağlamında pankreatitten kaynaklanan nadiren ciddi trigliserit artışının görülmesi nedeniyle, daha önceden hipertrigliseridemi olan kadınlar östrojen veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Östrojenler tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonunu artırır, bu da protein bağlayan iyot (PBI), T4 (doğrudan veya radyoimmunoassay) veya T3 (radyoimmunoassay) ile ölçülen, dolaşımdaki total tiroid hormonunda artışa neden olur. T3 alımı azalır, bu da TBG artışını gösterir. Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları değişmez. Kortikoid bağlayıcı globulin (CBG) ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinlerin serum konsantrasyonları yükselebilir, bu da dolaşımdaki kortikosteroidlerde veya seks hormonlarında artışa neden olur. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon konsantrasyonları değişmeden kalır. Diğer plazma proteinleri yükselebilir (anjiotensinojen /renin substrat, a1-anti tripsin, seruloplazmin).

HRT tedavisinde, kognitif fonksiyonlar iyileşmez. Sürekli kombine HRT'nin veya tek başına östrojen ile tedavinin başlangıcında 65 yaş üzerindeki kadınlarda olası bunama riskinde artışa dair kanıtlar bulunmaktadır.

Hereditör anjiyoödem olan kadınlarda, dışarıdan verilen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya alevlendirebilir.

Depresif duygudurumu ve depresyon hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görülen yan etkilerdir (bakınız Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Duygudurum dalgalanmaları ve depresif semptomlar olması halinde, bu semptomlar tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıksa dahi kadınlara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar

VELBİENNE tablet başına 58.22 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri

Başka ilaçların VELBİENNE üzerindeki etkileri

Seks hormonlarının klerensini artıran maddeler (enzim indüksiyonu ile etkililiğin azalması):

Östrojen ve dienogest (progestojen) metabolizması, özellikle sitokrom p450 gibi mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçların kullanımı ile artabilir; ör. barbitüratlar, fenitoin, primidon, karbamazepin, rifampisin, rifabutin, neviparin, efavirenz ve muhtemelen okskarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve St. John's wort [Hypericum perforatum] içeren bitkisel ilaçlar.

Klinik olarak, östrojen ve dienogest metabolizmasındaki artış, bu hormonların etkilerinin azalmasına ve uterusun kanama profilinde değişikliklere neden olabilir.

Tedaviye başlandıktan birkaç gün sonra enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. Maksimum enzim indükleyici etki genellikle birkaç hafta içinde görülür. Enzim indükleyici etki, tedavinin tamamlanmasının ardından 4 haftaya kadar devam edebilir.

Seks hormonlarının klerensini azaltan enzim inhibitörleri:

Azol-antifungaller (örn. Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol gibi güçlü ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri), verapamil, makrolidler (örn.klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu östrojenin veya dienogestinin veya ikisinin birden plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Seks hormonlarının klerensini iki yönlü değiştirebilen maddeler:

HIV proteaz inhibitörlerinin nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri ile olan kombinasyonları da dahil, HIV proteaz inhibitörleri ile kombinasyonların birçoğu, seks hormonları ile birlikte uygulandığında östrojen veya dienogestinin veya her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi bazı vakalarda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Bu nedenle, potansiyel etkileşimlerin tespit edilebilmesi için, eşzamanlı reçete edilen HIV/HCV ilaçlar hakkında konsültasyon yapılmalıdır.

Diğer ilaç etkileşimleri

Laboratuvar testleri

Seks steroidlerinin kullanımı, karaciğer, tiroid bezi, böbrek üstü bezleri ve böbrek fonksiyonlarının biyokimyasal parametrelerini, (taşıyıcı) proteinlerin plazma seviyelerini (örn. kortikosteroid bağlayıcı globulin, lipid/lipoprotein fraksiyonları), karbonhidrat metabolizması parametrelerini, kan koagülasyonu ve fibrinoliz parametrelerini etkileyebilmektedir. Bu değişiklikler genellikle normal aralıkta kalmaktadır (daha fazla bilgi için bakınız: Bölüm 4.4- "Diğer Hastalıklar")

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Ağır karaciğer fonksiyonu bozukluğu bulunan hastalarda VELBİENNE kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VELBİENNE kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

VELBIENNE çocuklarda ve adölesanlarda kullanım için endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

VELBIENNE'nin yaşlı (65 yaşın üzerindeki) kadınlarda kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. VELBIENNE ile tedavi sırasında gebelik meydana gelirse, tedaviye derhal son verilmelidir.

Gebelik dönemi

VELBIENNE gebelik döneminde uygulandığında ciddi doğum kusurlarına yol açabilmektedir. Bu sebeple, gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

VELBIENNE laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Gebelikte dienogest kullanımı ile ilgili klinik veri yoktur.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi üzerinde bir etki gösterilmemiştir, bu da dienogest'in progesteron etkilerine atfedilebilir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

Östrojenlerin diğer progesteronlarla olan kombinasyonları ile planlanmayan maruziyet için yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda teratojenik veya fetotoksik etki gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere dair bir çalışma yapılmamıştır. VELBIENNE kullanımının araç ve makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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).

Tablo 1 (Sistem sınıfı Med-DRA v.8.0) VELBİENNE istenmeyen etki sıklığını göstermektedir. Bu sıklıklar, VELBİENNE tedavisi ile en az olası bir bağlantısı olan 4 klinik Faz III çalışmasında (n=538) kaydedilen istenmeyen etkilerin sıklığına dayanmaktadır.

<u>Sistem Organ Sınıfı</u> <u>MedDRA v. 8.0</u>	<u>Yaygın</u> ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	<u>Sevrek</u> ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kilo artışı
Psikiyatrik hastalıklar		Depresyon , anoreksia nevroza, sinirlilik, huzursuzluk, uykusuzluk, gerginlik, anorgazmi, libido azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Migren, baş dönmesi, parestezi , hiperkinezi
Vasküler hastalıklar		Venöz tromboz (bacak ağrısı) Tromboflebit, hipertansiyon, epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Mide ağrısı, diyare, bulantı, kabızlık, şişkinlik, ağızda kuruluk
Hepato-bilier hastalıklar		Safra kesesi ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Psöriazis (sedef hastalığı), akne, kaşıntı terleme, kuru cilt
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Miyalji Bacaklarda kramp
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Lekelenme dahil uterus/vajinal kanama (kanama düzensizlikleri sürekli tedavilerde genelde azalır) Memede ağrı, sıcak basmaları	Endometriyum bozuklukları, vajinal mantar hastalığı, dismenore, genital kaşıntı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ödem, genel ödem, yüzde ödem, yorgunluk

Meme Kanseri

5 yıldan daha uzun bir süre kombine östrojen-progestojen tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riski 2 kata kadar artmıştır. Risk artışı, tek başına östrojenle tedavi olan hastalarda, östrojen-progestojen ilaçlarını kullananlara göre anlamlı derecede düşüktür. Risk seviyesi kullanım süresine bağlıdır (bkz. bölüm 4.4). En geniş randomize plasebo kontrollü çalışma (DSÖ çalışması) ile en geniş epidemiyolojik çalışmanın (MWS) sonuçları aşağıda verilmektedir

Milyon Kadın Çalışması (MWS) – 5 yıllık HRT sonrası hesaplanan ek meme kanseri riski

Yaş grubu (yıl)	5 yıllık bir sürede hiç HRT kullanmayan 1000 kadında ek vaka sayısı*	Rölatif risk #	5 yıllık bir sürede HRT kullanan 1000 kadında ek vaka sayısı (95% CI)
Tek başına Östrojen ile tedavi			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Östrojen-progestojen kombinasyon tedavisi			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Gelişmiş ülkelerdeki taban insidans oranları referans alınmıştır. #Genel rölatif risk. Rölatif risk oranı sabir değildir, ancak kullanım süresi arttıkça artacaktır. Not: AB ülkelerinde memekanseri ile ilgili ilk veriler farklı olduğundan, ek meme kanseri vaka sayısı da değişmektedir .			

ABD’de yapılan WHI çalışmaları – 5 yıllık HRT’de meme kanseri riski

Yaş grubu (yıl)	5 yıllık bir sürede plasebo kolunda 1000 kadında insidans	Rölatif risk (95%CI) #	5 yıllık bir sürede HRT kullanan 1000 kadında ek vaka sayısı (95% CI)
Tek başına Östrojen ile tedavi (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
Östrojen-progestajen (CEE+MPA) *			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE: konjuge at östrojeni. MPA: medroksiprogesteron asetat * Uterusu alınmış kadınlarla yapılan DSÖ çalışmasında, meme kanseri riskinde artış gösterilmemiştir. ¹ Değerlendirme, çalışma öncesi HRT kullanmamış kadınlarla sınırlandırıldığında, tedavinin ilk 5 yılında risk artmamıştır. 5 yıldan sonra HRT kullanmayan kadınlarda risk daha yüksektir.			

Endometriyum karsinomu

Uterusu sağlam postmenapozal kadınlar

HRT kullanmayan, uterusu sağlam 1000 kadından yaklaşık 5’inde endometriyum karsinomu gelişmektedir.

Uterusu sağlam kadınlarda, tek başına östrojen içeren ilaçla tedavi tavsiye edilmez, çünkü, endometriyum karsinomu riskini artırır (bkz. bölüm 4.4).

Östrojen monoterapisinin süresine ve östrojenin dozuna bağlı olarak, epidemiyolojik çalışmalarda endometriyum karsinomu riskindeki artış, 50-65 yaş aralığındaki 1000 kadında 5 ila 55 ek vaka olarak tespit edilmiştir.

Östrojene siklus başına en az 12 gün progesteron eklenerek bu risk azaltılabilir. Milyon Kadın Çalışmasında (MWS), 5 yıllık kombine HRT (ardışık veya sürekli)'den sonra endometrium kansinomu risk artmamıştır (RR 1.0 (95% CI 0.8 - 1.2)).

Over kanseri

Tekli ilaçların ve östrojen-progesteron kombinasyonunun uzun süreli kullanımı over kanseri riskinde hafif artışla ilişkilidir (bkz: Bölüm 4.4).

52 epidemiyolojik araştırmanın meta analizi neticesinde hiç HRT uygulamamış kadınlara göre halihazırda HRT uygulayan kadınlarda over kanseri riskinin arttığı görülmüştür (RR 1.43, %95 KI 1.31-1.56). 5 yıl süreyle HDRT uygulamış olan 50 ila 54 yaşlarındaki kadınlarda 2000 uygulayıcı başına bir fazla vaka ortaya çıkmaktadır. Hiç HRT uygulamamış 50 ila 54 yaşlarındaki kadınlar içerisinde 5 yıllık süre içerisinde 2000 kadında 2 tane over kanseri vakası teşhis edilmektedir.

Venöz tromboembolizm riski

Venöz tromboembolizm (VTE) meydana gelme riski, ör. derin bacak ve pelvik venlerde tromboz veya pulmoner emboli HRT ile 1.3-3 kat artmaktadır. Bu durumun meydana gelmesi, ilerleyen yıllara göre tedavinin ilk yıllarında daha olasıdır (bkz. bölüm 4.4). DSÖ çalışmalarının sonuçları aşağıdaki bölümde sunulmaktadır .

DSÖ Çalışmaları- 5 yıllık HRT sonrasında VTE riski

Yaş grubu (yıl)	5 yıllık bir sürede plasebo kolunda 1000 kadında insidans	Rölatif risk (95%CI) #	5 yıllık bir sürede HRT kullanan 1000 kadında ek vaka sayısı (95% CI)
Tek başına Östrojen ile tedavi*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3-10)
Kombine oral Östrojen-progesteron tedavisi			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1,13)
* Uterusu olmayan kadınlarla yapılan çalışma			

Koroner kalp hastalığı riski

Koroner kalp hastalığı gelişme riski 60 yaş üzeri kombine östrojen-progesteron HRT kullanıcılarında hafif derecede artmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

İnme

Östrojen monoterapisinin veya kombine östrojen-progesteron tedavisinin kullanımı, iskemik inme riskini 1.5 kata kadar arttırmaktadır. Hemorajik inme riski HRT ile artmaz.

Bu rölatif risk yaştan ve süreden bağımsızdır. Bununla birlikte, temel inme riski büyük ölçüde yaşa bağımlı olduğundan, HRT alan kadınlarda genel inme riski artan yaşla artmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Kombine DSÖ Çalışması – 5 yıllık HRT sonrasında iskemik inme* ek riski

Yaş grubu (yıl)	5 yıl sürede Plasebo kolunda 1000 kadında insidans	Rölatif risk (95%CI) #	5 yıl sürede HRT kullananlarda ek vakalar
-----------------	--	------------------------	---

50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* iskemik ve hemorajik inme arasında ayırım yapılmamıştır.			

Österojen-progestojen tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilen diğer istenmeyen ilaç etkileri:

- Safra kesesi hastalıkları
- Deri ve deri altı bozuklukları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura
- 65 yaş üzeri kadınlarda olası bunama (bkz. bölüm 4.4)

Hereditör anjiyoödem olan kadınlarda, dışarıdan verilen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya alevlendirebilir.

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

Akut toksisite çalışmaları, terapötik dozun kazara çoklu alınması durumunda bile akut ölüm riski beklenmediğini göstermektedir. Aşırı doz alımı, bulantı ve kusmaya neden olabilir ve bazı kadınlarda kanama meydana gelebilir. Spesifik bir antidot bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestojenler ve östrojenler, sabit kombinasyonlar

ATC kodu: G03FA15

Estradiol valerat

Sentetik 17 β -estradiol olan etken madde kimyasal ve biyolojik olarak insan vücuduna özgü beşeri estradiol ile aynıdır. Menapoz sonrası kadınlarda östrojen oluşum kaybını yerine koyarak buna bağlı rahatsızlık hissini azaltır.

Dienogest

Bu etken madde nortestosteron türevidir. ve diğer sentetik progestojenlerle karşılaştırıldığında progesteron reseptörü için 10 ila 30 kez daha az in vitro afiniteye sahiptir. Hayvanlardan elde edilen in

vivo veriler gestagen etkinin bir hayli yükseldiğini göstermektedir. Dienogestir in vivo olarak anlamlı bir androjen, mineralkortikoid veya glukokortikoid aktivitesi yoktur.

Östrojenler endometrial büyümeyi uyardıklarından, sadece östrojen, endometrial hiperplazi ve karsinom riskini artırır. Progestojen eklenmesi, histerektomi olmamış kadınlarda endometrial hiperplazinin östrojenle uyarılan riskini anlamlı derecede azaltmaktadır.

Klinik çalışma verileri

Östrojen eksiklik semptomlarının ve kanama davranışının hafifletilmesi

- Tedavinin ilk haftalarında menapoz semptomlarında azalma elde edilmiştir.
- Tedavinin 10-12. aylarında, kadınların yaklaşık %89'unda amenore görülür.
- Tedavinin ilk üç ayında kadınların %27.1'inde ve %11'inde tedavinin 10.-12. ayları arasında aşırı ve/veya leke tarzında kanama meydana gelmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Estradiol valerat:

Emilim

Estradiol valerat oral verildikten sonra tamamen emilir. Karaciğerden ilk geçişte veya bağırsak mukozası aracılığıyla emilim sırasında estradiol ve valerik aside parçalanır. VELBİENNE bir kez daha verildikten sonra 6 saat içerisinde 21 pg/ml kadar olan maksimum estradiol serum seviyesine ulaşılır.

Dağılım

Estradiol, spesifik olmayan bir şekilde serum albüminine ve spesifik olarak da SHBG'e bağlanır. Dolaşımdaki estradiol'ün sadece %1-2'si serbest estradiol şeklinde, %40-45'i SHBG'e bağlı olarak bulunmaktadır.

Estradiol'ün tek dozda damar içi uygulaması sonrası dağılım hacmi 1 l/kg'dır.

Biyotransformasyon

Estradiol valeratın estradiol ve valerik aside parçalanması, doğal estradiol ile onun metabolitleri olan estron ile estriolün artışına yol açar. Valerik asit çok hızlı metabolize olur. Oral uygulamadan sonra, dozun yaklaşık %3 ila %6'sı doğrudan estradiol olarak bulunur.

Eliminasyon

Dolaşımdaki estradiolün plazma yarı ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Bununla birlikte, oral uygulama sonrası durum değişir. Ancak oral olarak uygulanmasının ardından, enterohepatik sirkülasyona girmesi nedeniyle estradiolün yarılanma ömrü 13 ila 20 saat arasında değişir. Metabolitleri başlıca idrarla atılır, sadece %10 kadarı feçesle atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

VELBIENNE günlük alındıktan sonra, serum seviyeleri kararlı durum koşullarına göre 2.2 kat artar, kararlı duruma 4 ila 7 tedavi gününden sonra ulaşılır.

Minimum, maksimum ve ortalama estradiol serum konsantrasyonları sırasıyla kararlı durumda 21 ng/ml, 43 ng/ml ve 33 ng/ml'dir. Estradiol farmakokinetiği SHBG seviyesinden etkilenir.

Dienogest:

Emilim

Dienogest oral uygulama sonrasında hızla ve tama yakın bir şekilde emilir. VELBIENNE aldıktan yaklaşık 1.5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonu 49 ng/ml seviyesine ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %91'dir.

Dienogest'in farmakokinetiği 1 ila 8 mg aralığında doz ile orantılıdır.

Dağılım

Dienogest serum albuminine bağlanır. Seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) veya kortikoid bağlayıcı globuline (CBG) bağlanmaz.

Dienogest'in toplam serum konsantrasyonunun %10'u serbest steroid olarak bulunur, %90'ı ise spesifik olmayan şekilde albümine bağlanır. Dienogest'in dağılım hacmi (VD/F) menapoz sonrası kadınlarda 51 l'dir.

Biyotransformasyon

Dienogest, esas olarak CYP3A4 üzerinden hidroksilasyon ve konjugasyon ile neredeyse tamamen metabolize edilir. Farmakolojik olarak inaktif metabolitler hızla atılır ve plazmada ana bileşen olan Dienogest, dolaşımdaki Dienogest kaynaklı bileşiklerin %50'sinden sorumludur. 3H-Dienogest'in intravenöz uygulamasından sonra toplam klerens 5,1 l/h olarak hesaplanmıştır.

Eliminasyon

VELBIENNE verildikten sonra, menapoz sonrası kadınlarda dienogest'in terminal yarı ömrü 10,5 saattir. 0,1 mg/kg oral veriliştikten sonra metabolize edilen dienogest 3:1 oranında idrar ve feçesle atılır.

Böbrekle atılan metabolitlerin yarı ömrü 14 saattir. Oral uygulanan dozun %63'ü 6 günde, %42'si ilk 24 saat içinde renal ekskresyon ile atılır. Dozun toplam %86'sı 6 gün sonra idrar ve feçesle atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Günlük doz tekrarlandıktan sonra, dienogest serum seviyesi 3 ila 4. tedavi gününün sonunda kararlı durum koşuluna ulaştıktan sonra yaklaşık 1,3 kat artar. VELBIENNE tekrarlı verilişinden sonra dienogest farmakokinetiği tek veriliştikten sonraki farmakokinetikten elde edilebilir.

Kararlı durumda, dienogest konsantrasyonları 10 ng/ml, maksimum 63 ng/ml ve 25 ng/ml'dir. Dienogest farmakokinetiği SHBG seviyesinden etkilenmez.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda VELBIENNE farmakokinetiği ile ilgili veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Estradiol

Estradiolün toksisite profili iyi bilinmektedir. Bu özet bilgi ile ilgili diğer bölümlerde belirtilmiş verilerden başka, hekimler için de başka prelinik veri yoktur.

Dienogest

Geleneksel çalışmalardan elde edilen güvenlik farmakolojisi, tekli ve tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisitesi, üreme toksisitesi ve karsinojenez üzerine prelinik veriler insanlara özgü bir riske işaret etmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek içeriği:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker)

Mısır nişastası,

Prejelatinize mısır nişastası,

Povidon K30 ve

Magnezyum stearat.

Kaplama içeriği

Polivinil alkol,

Titanyum dioksit (E171),

Makrogol/PEG 3350,

Talk,

Kırmızı demir oksit (E172),

Siyah demir oksit (E172).

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel saklama koşulu bulunmamaktadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 28 film kaplı tablet içeren transparan PVC/PVDC/alüminyum blister ambalaj.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kültür Mah. Nispetiye Cad. No: 56 Akmerkez B Blok
Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018 / 158

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-