

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛИ, ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В
СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Австрия	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Белгия		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Белгия	Activelle minor comprimés pelliculés	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
България		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Eviana филмирани таблетки	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Чехия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana potahované tablety	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Дания		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Естония		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Финландия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Франция	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Германия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Унгария		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana filmtabletta	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Исландия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmhúðaðar töflur	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Ирландия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle Tablets	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Италия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Латвия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Литва		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат	Филмирани таблетки	За перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		DK-2880 Bagsværd Дания		0,1 mg		
Люксембург		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Белгия	Activelle comprimés pelliculés	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Холандия		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Холандия	Activelle filmomhulde tabletten	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Норвегия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Португалия		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Дания	Activelle	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Румъния		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana comprimata filmate	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Словакия		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Noviana	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Словения		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Noviana filmsko obložene tablete	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		Дания				
Испания		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Швеция	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Дания		Activelle	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение
Обединено Кралство		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Обединено Кралство	Noviana film-coated tablets	Естрадиол (като хемихидрат) 0,5 mg + Норетистеронов ацетат 0,1 mg	Филмирани таблетки	За перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА (ЕМЕА)**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ACTIVELLE И СРОДНИТЕ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg е продукт за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия (ХЗТ), който съдържа 0,5 mg естрадиол (E2) и 0,1 mg норетистерон ацетат (NETA). Той се прилага веднъж дневно при жени след менопауза с интактна матка. Той е по-ниско дозиран и с по-ниско съотношение естроген/прогестоген от одобрения в момента Activelle, който съдържа 1 mg E2 и 0,5 mg NETA.

На 3 март 2008 г. процедурата по сезиране по член 29 параграф 4 от директива 2001/83/ЕО е внесена в Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), тъй като Франция и Германия не смятат заявлението за приемливо. Двете страни считат, че безопасността на Activelle 0,5 mg/0,1 mg за ендометриума не е достатъчно добре доказана според насоките на CHMP за продуктите за ХЗТ (ЕМЕА/CHMP/021/97 rev. 1). На 19 март 2008 г. е изготвен списък с въпроси, подчертаващи проблемите, които да се разискват по време на тази процедура. Двата обсъдени проблема са следните:

Безопасност за ендометриума

Заявителят/ПРУ е помолен да докаже безопасността на Activelle 0,5 mg/0,1 mg за ендометриума по следните причини:

- Данните за безопасност за ендометриума не са в съответствие с Европейските насоки за клинични изследвания на лекарствени продукти за хормонална заместителна терапия, при симптоми на естрогенен дефицит при жени след менопауза (ЕМЕА/CHMP/021/97 rev 1).
- Данните за безопасност за ендометриума са екстраполирани от друга комбинация, съдържаща 1,0 mg естрадиол и 0,1 mg норетистерон ацетат (NETA). В това проучване, горната граница на двустранния 95 % доверителен интервал на честотата на ендометриалната хиперплазия е по-висока от горната граница от 2 %, което не се счита за приемливо.
- Безопасността на комбинацията от естроген и прогестоген за ендометриума за новото съотношение от 0,5 mg/0,1 mg не може да бъде екстраполирана от вече одобрената доза на Actvella, която съдържа 1 mg естрадиол и 0,5 mg NETA. При вече одобрената доза на Activelle съотношението между NETA и E2 е 1:2, докато това съотношение е 1:5 при новата концентрация на Activelle.

Обобщение на становището на CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg е препарат за продължителна комбинирана ХЗТ, който съдържа половината доза естрадиол (E2) и една пета от дозата на норетистерон ацетат (NETA), в сравнение с известната фиксирана комбинация Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Това означава, че дозите на E2 и NETA са понижени респективно с 50 % и 80 %. Следователно, този нов продукт съдържа известен прогестоген в по-малка доза от известната доза на пазара, както и ново съотношение естроген/прогестоген (1:5 вместо 1:2).

Според насоките за клинични изследвания на лекарствени продукти за хормонална заместителна терапия, при симптоми на естрогенен дефицит при жени след менопауза (ЕМЕА/CHMP/021/97 Rev. 1), безопасността за ендометриума трябва да бъде недвусмислено доказана преди одобрение. В тях е казано, че „за нова комбинация естроген/прогестоген (например нова схема за приложение или нова доза) или нов прогестоген във фиксирана комбинация, са необходими данни за безопасността на ендометриума, освен при известен прогестоген със същия път на въвеждане и същата доза, както при известна фиксирана комбинация с естроген, където данните за безопасността на ендометриума могат да бъдат екстраполирани от фиксираната комбинация, ако приемът на естроген е подобен или по-нисък”.

Според тази препоръка заявителят предоставя данни от изпитване (KLIM/PD/7/USA), в което е изследвана безопасността за ендометриума на комбинацията от E2 1 mg и NETA 0,1 mg.

Въпреки това, някои от членовете на СНМР отбелязват, че това проучване не доказва безопасността за ендометриума на комбинацията от E2 1 mg и NETA 0,1 mg, тъй като горната граница на двустранния 95 % доверителен интервал на наблюдаваната честота на ендометриалната хиперплазия е 2,90 % и превишава допустимата граница от 2 %.

- Събраната информация от няколко наскоро разрешени за употреба последователни и постоянни комбинации естроген/прогестин за ХЗТ в Европа показва, че честотата на хиперплазията или по-сериозните нежелани заболявания на ендометриума е 0,26 % по време на първата година от лечението, което е доста под наблюдаваната честота на хиперплазията от 0,8 % в изпитването KLIM/PD/7/USA. Новата комбинация не трябва да предизвиква по-висока честота на хиперплазията в сравнение с наскоро разрешените за употреба комбинации.
- Процентът на пролиферативния ендометриум (71%) е по-висок, за разлика от процента на атрофичния ендометриум, който е по-нисък (19%) от очакваното за продължителна комбинация. Още повече, една проба от ендометриума на жена, приемала комбинацията E2 1 mg/NETA 0,1 mg, е оценена като в състояние на „нарушена пролиферация“. Според Европейските насоки, ендометриалните биопсии трябва да бъдат класифицирани според стандартизирани критерии в следните общи класове: атрофичен, пролиферативен, секреторен, хиперплазия с атипизъм, хиперплазия без атипизъм, рак и други. Класът „нарушен пролиферативен“, използван в проучването KLIM/PD/7/USA, не е ясно дефиниран и не е възприет. Той съответства на ненормален ендометриум и разликата с хиперплазия не е толкова ясна.
- При изчисляването на честотата на ендометриалната хиперплазия и на двустранния 95 % доверителен интервал, в случай на липса на достатъчно тъкан от биопсията и дебелина на ендометриума ≥ 5 mm, биопсията трябва да бъде повторена или пациентът да бъде изключен от изчислението. В настоящето проучване при 7 проби липсва достатъчно тъкан и дебелината на ендометриума е > 4 mm (границата за дебелина на ендометриума е 4 mm). Следователно, тези 7 проби би трябвало да бъдат изключени от крайното изчисление.

Вземайки предвид горните точки, някои членове на СНМР смятат, че безопасността на Activelle 0,5 mg/0,1 mg за ендометриума не може да бъде потвърдена от изпитването KLIM/PD/7/USA.

Въпреки това, мнозинството от членовете на СНМР подкрепят подхода на заявителя/ПРУ да предостави много нискодозирана алтернатива на комбинираната продължителна ХЗТ. Имайки предвид, че съществуват проучвания, които показват отрицателните ефекти на комбинираната ХЗТ за риска от рак на гърдата и сърдечносъдови усложнения, общата препоръка е да се лекуват само жени с тежки симптоми, които нарушават качеството им на живот.

Мнозинството от членовете на СНМР смятат, че заявителят/ПРУ адекватно е защитил позицията си защо не е проведено проучване с ендометриална биопсия при тази доза, за разлика от Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Основавайки се на няколко други проучвания с различни дози 1) неопозирани естрогени, 2) последващи комбинации естроген-прогестоген и 3) продължителни комбинации естроген-прогестоген, СНМР счита за разумно и научно приемливо екстраполирането, че тази нискодозова продължителна комбинация естроген-прогестоген би довела до значително по-ниска честота на ендометриалната хиперплазия, отколкото при комбинация, която съдържа двойно по-висока доза естроген.

В едно системно резюме на 30 рандомизирани контролирани проучвания, лечението със средни или високи дози неопозирани естрогени е свързано със значително повишение на честотата на ендометриалната хиперплазия, като честотата се увеличава при по-голяма продължителност на лечението, в сравнение с плацебо (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). В това резюме добавянето на прогестоген като продължителна терапия е по-ефективно от периодичната терапия за намаляване на риска от ендометриална хиперплазия при по-продължително лечение. Има данни за по-висока честота на хиперплазията, когато прогестоген е приеман на всеки три месеца в сравнение с последователното му прилагане всеки месец. Няма значима разлика в честотата на ендометриалната хиперплазия при продължителни комбинации естроген/прогестоген в сравнение с плацебо след 12 и 24 месеца. Следователно, това системно

резюме подкрепя факта, че продължителният комбиниран нискодозов режим, както при Activelle 0,5 mg/0,1 mg, би предоставил достатъчна защита на ендометриума.

Допълнителни данни за ефектите върху ендометриалната хиперплазия на продължителните комбинирани продукти естроген-прогестоген

Заявителят е помолен да предостави допълнителни данни от клинични проучвания и наблюдения, които имат отношение към ефектите на продължителните комбинирани продукти с естроген-прогестоген върху ендометриалната хиперплазия или рак на ендометриума.

Обобщение на становището на СНМР

СНМР се информира, че заявителят е предоставил следните аргументи в подкрепа на безопасността на Activelle 0,5 mg/0,1 mg за ендометриума:

- а. пролиферативният ефект на неопозирани естрогени върху ендометриума е дозозависим,
- б. този пролиферативен ефект на неопозирани естрогени е времезависим, особено при високи дози естроген,
- в. продължителната комбинирана терапия за дълъг период има по-голям защитен ефект от периодичната терапия за предпазване от ендометриална хиперплазия или карцином.

а. Дозозависимост на пролиферативния ефект на неопозирани естрогени

Дозозависимостта на пролиферативния ефект на неопозирани естрогени върху ендометриума е потвърдена от данните от изпитването KLIM/PD/11/USA за E2 (0,5 mg и 1 mg) и от проучването на Pica и сътр. за конюгирани конски естрогени (CEE, 0,3 до 0,625 mg).

- Проучване KLIM/PD/11/USA:

Това проучване се фокусира върху превенцията на остеопорозата, но е оценена също и безопасността за ендометриума на неопозирани E2 0,5 mg или 1 mg за две години. Трябва да се отбележи, че броят на пробите е много малък (22 до 29 жени) и не са отбелязани 95 % доверителни интервали за честотата на хиперплазията. Трябва да се отбележи също, че при проследяването на дебелината на ендометриума с ултразвук на таза е установено значително увеличаване, дори при 0,5 mg E2, което не е установено при плацебо групата. Следователно, въпреки дозозависимото повишение на честотата на хиперплазията, данните са недостатъчни, за да се изведат категорични заключения за безопасността за ендометриума на 0,5 mg E2.

- Pica J.H. и сътр.:

Целта на това проучване е да се определи безопасността за ендометриума на 2 годишното лечение с ниски дози конюгирани конски естрогени (0,3, 0,45 и 0,625 mg). Данните предполагат наличието на дозозависима връзка между неопозирани конюгирани конски естрогени и риска от хиперплазия. Както и при изпитването KLIM/PD/11/USA, броят на пробите е твърде малък, за да се изведат убедителни заключения по отношение на безопасността на ендометриума.

В заключение СНМР се съгласява, че пролиферативният ефект на неопозирани естрогени върху ендометриума е зависим от дозата на естрогените. Някои членове на СНМР обаче смятат, че дори ако наблюдаваната честота на хиперплазията с новата доза E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg е по-ниска от наблюдаваната при комбинацията E2 1 mg/NETA 0,1 mg, все още не е недвусмислено доказано, че тя ще бъде в приемливи граници според европейските насоки.

б. Времезависимост на пролиферативния ефект на неопозирани естрогени

Добре доказано е, че използването на неопозирани естрогени при жени с интактна матка е свързано с постепенно повишаване на случаите на хиперплазия с продължителността на лечението. Някои членове на СНМР обаче смятат, че предоставените данни са недостатъчни, за да се докаже, че това не е така при 0,5 mg E2. Броят на пробите при проучването

KLIM/PD/11/USA е твърде малък, за да се изведат някакви категорични заключения по отношение на безопасността за ендометриума на 0,5 mg E2, дори за двегодишно лечение. При Riskar и сътр., връзката между продължителността на лечението и честотата на хиперплазията е наблюдавана при ниска доза от 0,3 mg конюгирани конски естрогени.

в. Продължителна комбинирана терапия срещу периодична терапия за предпазване от ендометриална хиперплазия или карцином

Резюмето на Cochrane (Lethaby et al 2004) и анализът на наличните данни (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) показват, че добавянето на прогестоген поне за 12 дни в цикъла намалява, но вероятно не елиминира напълно, повишената честота на рак на ендометриума, предизвикан от неопозирани естрогени; и че комбинираната продължителна ХЗТ не повишава риска от рак на ендометриума. СМНР отбелязва обаче, че изследваните дози не включват E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Единственото изпитване, което изследва дозата 0,1 mg NETA е проучването на Ново Нордиск (Novo Nordisk) KLIM/PD/7/USA, което някои членове на СМНР смятат за неубедително. Следователно, данните от по-високите дози NETA или други прогестогени не могат да бъдат екстраполирани към дозата 0,1 mg NETA.

Вземайки предвид тези аргументи, становището на мнозинството от членовете на СМНР е, че представените данни показват важността на видовете режими естроген-прогестоген за връзката с риска от рак на ендометриума. Тези данни, заедно с данните за ефекта върху ендометриалната хиперплазия, убедително подкрепят предположението, че продължителните комбинирани режими предпазват ендометриума както от хиперплазия, така и от неоплазия, като защитният ефект е относителен и абсолютен (осигуряващ по-нисък риск, отколкото при нелекуваните жени) и се повишава с продължителността на приема. Това наблюдение съвпада с известните фармакодинамични ефекти на добавените прогестогени върху ендометриума, т.е. понижаваша (down) регулация на нивата на естрогеновите рецептори (ER) и ендометриалната атрофия. Въз основа на всички тези данни, мнозинството членове на СМНР смятат, че Activelle 0,5 mg естрадиол/0,1 mg NETA е безопасен по отношение на риска от ендометриална хиперплазия и неоплазия и че предлага нужната алтернатива от нискодозова хормонална заместителна терапия с положително съотношение полза-риск.

ОСНОВАНИЯ

Като се има предвид, че

- безопасността на продукта Activelle 0,5 mg естрадиол/0,1 mg NETA за ендометриума е убедително подкрепена от представените данни.
- по отношение на ендометриалната хиперплазия, проучването с продукта с 1 mg естрадиол/0,1 mg NETA показва достатъчен защитен ефект, въпреки че горната граница на доверителния интервал за честотата на хиперплазията надвишава препоръчаната в насоките.
- рискът от хиперплазия при Activelle 0,5 mg естрадиол/0,1 mg NETA е по-нисък, отколкото при продукта с 1 mg естрадиол/0,1 mg NETA, който съдържа половината доза, в сравнение с наличния на пазара продукт за ХЗТ.
- добавянето на прогестоген за 12 дни в месечния цикъл на лечение е достатъчно, за да предпази ендометриума от повишен риск от хиперплазия (и в крайна сметка от рак на ендометриума), и дори за по-дълги периоди, а продължителната комбинация ще осигури повишени протективни ефекти.

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба препоръчва издаване на разрешението(ята) за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са представени в Приложение III за Activelle и сродните имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Activelle (Активел) и свързани с него имена (вж. Приложение I) 0,5 mg/0,1 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа:

Естрадиол (*Estradiol*) 0,5 mg (като хемихидрат) и норетистеронов ацетат (*norethisterone acetate*) 0,1 mg.

Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат 37,5 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 6 mm. Таблетките са гравирани с „NOVO 291” от едната страна и „АПИС” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) на симптомите на естрогенен дефицит при жени, които са в менопауза повече от една година.

Опитът при лечение на жени над 65 години е ограничен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Activelle представлява продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, предназначена за употреба при жени с интактна матка. Трябва да се приема перорално, по една таблетка дневно, без прекъсване, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за най-кратка продължителност (вж. също точка 4.4).

Ако след три месеца повлияването на симптомите е незадоволително, може да се мисли за преминаване към по-високо дозиран продукт, например Activelle 1 mg/0,5 mg.

При жени с аменорея, които не приемат ХЗТ или при жени, които преминават от друг продукт за продължителна комбинирана ХЗТ, лечението с Activelle може да започне във всеки удобен ден. При жени, които преминават от секвенциални режими на ХЗТ, лечението трябва да започне веднага след спиране на отпадъчното кръвотечение.

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка трябва да се вземе възможно най-скоро в рамките на следващите 12 часа. Неприетата доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение и зацапване.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или някоя от съставките
- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми ХЗТ трябва да бъде започната само за симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. на таз и млечни жлези) трябва да се съобрази с нея, а също така и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се съветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или сестра (вж. точка “Рак на гърдата” по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително мамография, според възприетата в момента скринингова практика съобразно клиничните нужди на пациентката.

Състояния, при които е необходимо наблюдение

Пациентката трябва да се наблюдава внимателно, ако изброените по-долу състояния съществуват в момента, възникнали са в миналото и/или са се засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Activelle, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие

- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание (вж. точка 4.3) и в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие

Хиперплазия на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на карцином се увеличава (вж. точка 4.8). Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение и зацапване. Ако пробивното кръвотечение и зацапването се появят след известно време или продължат след спирането на терапията, трябва да се потърси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо-контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или тиболон за ХЗТ за няколко години (вж. точка 4.8). За всички ХЗТ, прекомерният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS относителният риск за рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген секвенциално или непрекъснато и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска при различните начини на приложение.

В проучването WHI, продължителната комбинирана терапия с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестеронов ацетат (CEE + MPA) се свързва с рак на гърдата, който е малко по-голям по размер и по-често дава метастази в лимфните възли в сравнение с плацебо.

ХЗТ, особено комбинираната естроген-прогестаген терапия, може да повиши плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и 8 на 1 000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са получавали ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка = 4) на 1 000 за жените на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка = 9) на 1 000 за жените на възраст 60-69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесна маса > 30 kg/m²) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. За да се изключи предиспозицията към тромбофилия, трябва да бъдат проучени личната и обременена фамилна анамнеза за тромбоемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ трябва да се смята за противопоказано. Жените, които вече са на антикоагулантна терапия, изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. При всички пациентки в постоперативен стадий трябва да се отдава голямо значение на мерките за профилактика на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на ХЗТ, по възможност четири до шест седмици по-рано. Лечението не може да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар, ако усетят наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна артериална болест (КАБ)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестеронов ацетат (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За другите продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на случаите, които биха получили инсулт за 5-годишен период, е около 3 на 1 000 жени на възраст 50-59 години и 11 на 1 000 жени на възраст 60-69 години. Изчислено е, че при жени приемащи

5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка =1) на 1 000 за възраст 50-59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка =4) на 1 000 за възраст 60–69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5–10 години) ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на рак на яйчника. Не е сигурно дали продължителният прием на комбинирана ХЗТ носи различен риск от този на продуктите, съдържащи само естрогени.

Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва внимателно да бъдат наблюдавани, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност също трябва да бъдат наблюдавани по-често, защото при тях може да се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на ActiVelle.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като във връзка с лечението с естроген са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

Естрогените увеличават тироксин-свързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързан йод (РВИ), нивата на Т4 (чрез колонна или чрез радиоимунологична методика) или Т3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т3 от смола е намалено в резултат на увеличаване на ТВГ. Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин и церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали тези находки се отнасят за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

ActiVelle съдържа лактоза монохидрат. Пациентки с някое от следните редки наследствени заболявания не трябва да приемат това лекарство: галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (напр. фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Обратно, ритонавир и нелфинавир, известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

В клиничен аспект увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

Активни вещества, които потискат активността на чернодробните лекарство-метаболизиращи микрозомални ензими, напр. кетоконазол, могат да повишат нивата на активните съставки на Activelle в кръвообращението.

4.6 Бременност и кърмене

Activelle не е показан за употреба по време на бременност.

В случай на бременност по време на приема на Activelle лечението трябва веднага да се преустанови.

Данните от ограничен брой експонирани бременности показват неблагоприятните ефекти на норетистерон върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните при орална контрацепция и ХЗТ, е наблюдавана маскулинизация на женските фетуси.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непредпазливо излагане на плода на въздействието на комбинации от естрогени и прогестагени, не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Activelle не е показан за употреба по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция по време на клиничното проучване с Activelle е вагинално кръвотечение. 11% от жените съобщават за поява на кръвотечение или зацапване през първия месец от лечението, 15% от жените през четвъртия месец и 11% от жените в края на шестия месец. Всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани по-често при пациенти, лекувани с Activelle, в сравнение с плацебо, и като цяло преценени за възможно свързани с лечението, са представени в таблицата по-долу.

Системо-органна класификация	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100; <1/10	Нечести ≥1/1 000; <1/100	Редки ≥1/10 000; <1/1 000
Инфекции и инфестации		Вулвовагинална микотична инфекция, вижте също “Нарушения на репродуктивната система и гърдите”		
Нарушения в имунната система			Свръхчувствителност, вижте също “Нарушения на кожата и подкожната тъкан”	
Нарушения в обмяната и			Задръжка на течности, вижте	

храненето			също “Общи нарушения и такива според мястото на приложение”	
Психиатрични нарушения			Депресия или влошаване на депресията Нервност	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Мигрена Замаяност	
Гастроинтестинал ни нарушения		Коремна болка Гадене	Раздуване на корема Диспепсия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сърбеж или уртикария Алопеция Акне	
Скелетно- мускулни и съединително- тъканни нарушения		Болки в гърба Болки в шията Болки в крайниците	Крампи на краката	
Нарушения на репродуктивните органи и гърдите	Вагинално крвотечение	Ендометриална хиперплазия Вулвовагинална микотична инфекция	Болка в гърдите Напрежение в гърдите	
Общи нарушения и такива според мястото на приложение			Периферен оток	

Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване - Women's Health Initiative (WHI) - рискът от рак на гърдата се увеличава с продължителността на употребата на ХЗТ при приемащи или приемали в миналото жени.

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценката на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които >80% от употребата на ХЗТ е за самостоятелна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни при 1,35 (95% CI: 1,21 - 1,49) и 1,30 (95% CI: 1,21 - 1,40), съответно.

Няколко епидемиологични проучвания докладват общ повишен риск от рак на гърдата за естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенова терапия.

MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген- прогестаген комбинирани ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата (RR=2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12) в сравнение с употребата самостоятелно на естрогени (RR=1,30; 95% CI: 1,21 - 1,40) или употребата на тиболон (RR=1,45; 95% CI 1,25-1,68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) след 5,6 години употреба на естроген- прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемачи в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск, изчислен от проучванията MWS и WHI е представен *по-долу*:

MWS оценява, че от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни:

- За жени, неупотребяващи ХЗТ, приблизително 32 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1 000 жени, употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ, броят на допълнителните случаи по време на съответния период ще бъде:
 - За тези на самостоятелна естроген-заместителна терапия
 - Между 0 и 3 (най-близка оценка=1,5) за 5 годишна употреба
 - Между 3 и 7 (най-близка оценка=5) за 10 годишна употреба.
 - За тези на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ,
 - Между 5 и 7 (най-близка оценка=6) за 5 годишна употреба
 - Между 18 и 20 (най-близка оценка=19) за 10 годишна употреба.

Проучването WHI оценява, че след 5,6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължи на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) на 10 000 човеко-години.

Съгласно изчисленията от данните от проучванията се оценява, че:

- За 1 000 жени в плацебо групата,
 - Около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1 000 жени, които използват естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде
 - Между 0 и 9 (най-близка оценка=4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ, е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (вж. точка 4.4).

Рак на ендометриума

При жени с интактна матка рискът от хиперплазия на ендометриума и рак на ендометриума се увеличава с увеличаване на продължителността на самостоятелната употреба на естрогени. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка за риск от рак на ендометриума е, че за жени, неупотребяващи ХЗТ, за около 5 на всеки 1 000 се очаква да имат

рак на ендометриума, диагностициран на възраст между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече сравнение с неупотребявалите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

Пост-маркетингов опит:

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло са преценени за възможно свързани с лечението с Activelle 1 mg/0,5 mg. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10 000 пациенто-години). Пост-маркетинговият опит се характеризира с непълно докладване, особено по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в тази светлина:

- Доброкачествени и злокачествени неоплазми (вкл. кисти и полипи): рак на ендометриума
- Психиатрични нарушения: безсъние, тревожност, намалено либидо, повишено либидо
- Нарушения на нервната система: замаяване
- Очни нарушения: зрителни нарушения
- Съдови нарушения: влошаване на хипертонията
- Гастроинтестинални нарушения: диспепсия, повръщане
- Хепато-билиарни нарушения: болест на жлъчния мехур, холелитиаза, влошаване на холелитиазата, рецидив на холелитиазата
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: себорея, кожен обрив, ангионевротичен оток
- Нарушения на репродуктивните органи и гърдите: хиперплазия на ендометриума, вулвовагинален сърбеж
- Изследвания: намаление на теглото, повишено кръвно налягане

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани в литературата във връзка с лечението с естроген/прогестаген:

- Естроген-зависими доброкачествени и злокачествени неоплазми, напр. рак на ендометриума
- Венозен тромбоемболизъм, т.е тромбоза на дълбоките вени на долните крайници или таза и белодробен емболизъм, по-чести при използващите ХЗТ, отколкото при неизползващите (за повече информация, вж. точки 4.3 и 4.4)
- Инфаркт на миокарда и инсулт
- Болест на жлъчния мехур
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура.
- Вероятна деменция (за повече информация вж. точка 4.4)

4.9 Предозиране

Предозирането може да се прояви с гадене и повръщане. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Прогестагени и естрогени, фиксирани комбинации, АТС код: G03FA01

Естроген и прогестаген за продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия (ХЗТ).

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17β -естрадиол, е в химично и биологично отношение идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Норетистеронов ацетат: Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличават риска от хиперплазия и рак на ендометриума. Прибавянето на прогестаген значително намалява, но не елиминира напълно естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението. До третата седмица, намалението на средния брой умерени до тежки топли вълни при групата на лечение с 0,5 mg естрадиол е статистически значимо ($p \leq 0,001$), в сравнение с плацебо групата. Това намаление е запазено до завършване на проучването в 24-та седмица.

Activelle представлява продължителна комбинирана хормонална заместителна терапия, съдържаща 17β -естрадиол и норетистеронов ацетат, която се предписва с цел избягване на редовното отпадно кръвотечение, свързано с циклична или секвенциална ХЗТ. След 6 месеца лечение, при 89% от жените се наблюдава аменорея (без кръвотечение или зацапване). Кръвотечение и/или зацапване се явяват при 11 до 15% от жените по време на първите 6 месеца от лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

При перорално приложение на Activelle 17β -естрадиолът се абсорбира в стомашно-чревния тракт, претърпява обмяна при първото преминаване (first-pass) през черния дроб и други коремни органи и достига максимална плазмена концентрация в рамките на 5-8 часа. При прилагане на 2 таблетки Activelle средната максимална плазмена концентрация е 24 pg/ml (CV 38%). Времето на полуживот на 17β -естрадиола е приблизително 15 часа. 37% от него циркулира свързан с SHBG, 61% с албуминовата фракция и само приблизително 1-2% в свободно състояние. Метаболизирането на 17β -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, а също и в прицелните органи, и води до образуване на по-слабо активни или неактивни метаболити, включително естрон, катехолестрогени, някои сулфатни форми на естрогена и глюкурониди. Конюгираните естрогени се екскретират в жлъчката, където се хидролизират и претърпяват обратна абсорбция от червата (ентерохепатален кръговрат), и в основна степен с урината като биологично неактивни метаболити.

При перорално приложение на Activelle, норетистероновият ацетат се абсорбира бързо и се трансформира до норетистерон (НЕТ). Той претърпява обмяна при първото преминаване (first-pass) през черния дроб и други коремни органи и в рамките на 0,5-1,5 часа достига максимална

плазмена концентрация от приблизително 2,4 ng/ml CV 41% (след прилагане на 2 таблетки Activelle). Терминалното време на полуживот на НЕТ е приблизително 9-11 часа. 36% от норетистерона се свързва с SHBG, а 61% със серумния албумин. Метаболитите с най-голямо значение са изомерите на 5 α -дихидро-норетистерон и тетрахидро-НЕТ, които се излъчват предимно с урината като сулфати и глюкуронидни конюгати.

Фармакокинетиката на естрадиола не се повлиява от норетистероновия ацетат.

Фармакокинетиката при пациенти в напреднала и старческа възраст все още не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на естрогените е ниска. Поради значимите разлики между животинските видове и между животни и хора предклиничните резултати имат ограничено значение за предсказване на ефекта при хора.

Проучвания при животни показват ембриолетален ефект от естрадиол или естрадиолов валерат, дори в относително ниски дози; наблюдавани са малформации на урогениталния тракт и феминизация на мъжките фетуси.

Норетистеронът, както и другите прогестагени, предизвиква вирилизация на женските фетуси при плъхове и маймуни. След високи дози норетистерон са наблюдавани ембриолетални ефекти.

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал, извън тези, дискутирани в другите точки на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза
Триацетин
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте календарната опаковка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- Основа от цветен непрозрачен полипропилен
- Кръгло капаче от прозрачен полистирен
- Централен диск за набиране от цветен непрозрачен полистирен

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на: {име на Страната-членка/Агенцията}

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Activelle (Активел) и свързани с него имена (вижте Приложение I) 0,5 mg/0,1 mg филмирани таблетки

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

естрадиол/норетистеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа:
естрадиол 0,5 mg (като хемихидрат),
норетистеронов ацетат 0,1 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Активел съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

1 x 28 филмирани таблетки

3 x 28 филмирани таблетки

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C

Да не се съхранява в хладилник

Съхранявайте календарната опаковка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Активел 0,5 мг/0,1 мг

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА КАЛЕНДАРНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Activelle (Активел) и свързани с него имена (вижте Приложение I) 0,5 mg/0,1 mg филмирани таблетки

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

естрадиол/норетистеронов ацетат
За перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

28 филмирани таблетки

6. ДРУГО

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novo Nordisk A/S

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Activelle (Активел) и свързани с него имена (вж. Приложение I) 0,5 mg/0,1 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Естрадиол (estradiol)/ норетистеронов ацетат (norethisterone acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Активел и за какво се използва
2. Преди да приемете Активел
3. Как да приемате Активел
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Активел
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА АКТИВЕЛ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активел принадлежи към групата от лекарства за хормонална заместителна терапия (ХЗТ), наречена продължителна комбинирана ХЗТ, които се приемат всеки ден без прекъсване.

Активел се предписва за облекчаване на неприятни симптоми като топли вълни, нощно изпотяване и сухота на влагалището, които се получават, когато нивата на естроген намалее и менструацията спре (менопауза).

Активел се предписва на жени, с неотстранена матка, при които менструацията е спряла преди повече от 1 година.

Опитът при лечение с Активел на жени, по-възрастни от 65 години, е ограничен.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ АКТИВЕЛ

Не приемайте Активел

Ако някое от следните състояния се отнася за Вас, **говорете с Вашия лекар**. Не започвайте да приемате Активел:

- Ако сте **алергична** (свръхчувствителна) към естрадиол, норетистеронов ацетат или някоя от другите съставки на Активел (описани в точка 6, „Допълнителна информация”).
- Ако имате или сте имали, или подозирате, че имате **рак на гърдата**
- Ако имате **рак на лигавицата на матката** (ендометриума) или има подозрение за естроген-зависим рак
- Ако имате **вагинално кръвотечение**, недиагностицирано от Вашия лекар
- Ако имате **хиперплазия на ендометриума** (прекомерно разрастване на лигавицата на матката), която не е лекувана
- Ако имате или сте имали **кръвен съсирек** (като тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм) без очевидна причина, напр. свързан с хирургична операция или бременност

- Ако наскоро сте получили **сърдечен инфаркт или инсулт**, или имате **стенокардия**
- Ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб** и чернодробните Ви проби не са се нормализирали
- Ако имате **порфирия** (заболяване на чернодробните ензими)

Обърнете специално внимание при употреба на Активел

Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някое от следните състояния. Той може да поиска да Ви проследи по-обстойно. В редки случаи тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Активел:

- Ако имате някакво **състояние, засягащо лигавицата на матката**, като миома (доброкачествен тъканен тумор), ендометриоза (наличие на маточна лигавица извън матката) или сте имали хиперплазия на ендометриума (прекомерно разрастване на лигавицата на матката)
- Ако имате **анамнестични данни за кръвни съсиреци** (тромбоза) или рискови фактори за кръвни съсиреци (тези рискови фактори и симптоми за кръвни съсиреци са описани в точка 4, „*Други нежелани реакции на комбинираната ХЗТ*“)
- Ако **някоя от най-близките Ви роднини е имала рак на гърдата** или други видове рак, свързани с естрогени (рак на ендометриума)
- Ако имате **високо кръвно налягане**
- Ако имате **чернодробно нарушение**, като например аденом на черния дроб (доброкачествен тумор)
- Ако имате **бъбречно или сърдечно нарушение**
- Ако имате **диабет или камъни в жлъчката**
- Ако получавате **мигрена** или **тежки пристъпи на главоболие**
- Ако имате **системен лупус еритематозус (СЛЕ, аутоимунно колагенно заболяване, което може да засегне много органи и системи)**
- Ако имате **високи нива на липидите в кръвта** (хипертриглицеридемия)
- Ако имате **отосклероза** (загуба на слуха, понякога свързана с бременност).

Медицински преглед

Преди да започнете да приемате Активел, Вашият лекар ще Ви информира за рисковете и ползите на лечението (вижте също точка 4, „*Други нежелани реакции на комбинираната ХЗТ*“). Преди да започнете лечението и редовно по време на лечението, Вашият лекар ще преценява дали лечението с Активел е подходящо за Вас.

Вашият лекар ще Ви каже колко често трябва да ходите на периодични прегледи, съобразно Вашето общо здравословно състояние.

Ако имате близка роднина (майка, сестра, баба по майчина или бащина линия), която е имала сериозно заболяване, напр. кръвен съсирек или рак на гърдата, Вие може също да сте изложена на повишен риск. Затова винаги трябва да информирате Вашия лекар за близки роднини със сериозно заболяване, а също така трябва да го информирате и за всякакви промени, които забележите в гърдите си.

Освен редовните медицински прегледи, Вие трябва:

- Редовно да **проверявате гърдите си** за всякакви промени, като набръчкване или хлътване на кожата, промени в зърното или всякакви бучки, които можете да видите или почувствате
- Ходете редовно на **преглед на гърдите** (мамография) и **цитонамазка**.

Ако Ви се налагат **изследвания на кръвта**, уведомете Вашия лекар, че приемате Активел, тъй като естрогенът може да промени резултатите от някои лабораторни изследвания.

Ако Ви предстои операция, информирайте Вашия лекар. За да се намали риска от кръвен съсирек, може да се наложи да преустановите приема на тези таблетки 4 до 6 седмици преди операцията. Вашият лекар ще Ви каже кога можете да започнете лечението отново.

Спрете да приемате Активел

Ако се появят някои от следните състояния, спрете да приемате Активел и веднага се свържете с Вашия лекар:

- Ако получите **мигреноподобно главоболие** за първи път
- Ако се появи **жълто оцветяване на кожата и очите** (*жълтеница*) или други проблеми с черния дроб
- Ако **кръвното Ви налягане се повиши**, докато приемате Активел
- Ако **забременеете**
- При **някое от състоянията**, описани в точка 2, „*Преди да приемате Активел*”)

Употреба на други лекарства

Някои лекарства могат да намалят ефектите на Активел:

- Лекарства, използвани при **епилепсия** (като фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)
- Лекарства, използвани при **туберкулоза** (като рифампицин, рифабутин)
- Лекарства, използвани при **ХИВ инфекции** (като невирапин, ефавиренц, ритонавир и нелфинавир)
- Билкови препарати, съдържащи **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*).

Други лекарства могат да увеличат ефектите на Активел:

- Лекарства, съдържащи **кетоконазол** (противогъбично средство).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта, билкови препарати или други продукти от природен произход.

Употреба на Активел с храни и напитки

Таблетките могат да се приемат със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Не приемайте Активел, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Активел не оказва влияние върху способността за безопасна работа с машини или шофиране.

Важна информация за някои съставки на Активел:

Активел съдържа лактоза. Ако имате непоносимост към някои захари, се свържете с Вашия лекар, преди да приемете Активел.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ АКТИВЕЛ

Винаги приемайте Активел точно така, както Ви е предписал Вашия лекар. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте една таблетка веднъж дневно, приблизително по едно и също време

Приемайте таблетката с чаша вода.

Приемайте таблетката всеки ден без прекъсване. След като сте приели всички 28 таблетки от календарната опаковка, продължете направо със следващата опаковка.

За инструкции относно използването на календарната опаковка вижте „ИНСТРУКЦИИ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ” в края на листовката.

Може да **започнете лечението с Активел** във всеки удобен ден. Въпреки това, ако се прехвърляте от ХЗТ, при която сте имали месечно кръвотечение, започнете лечението непосредствено след спиране на кръвотечението.

Вашият лекар трябва да се стреми да Ви предписва най-малката доза, облекчаваща симптомите Ви за възможно най-кратък период. Съобщете на Вашия лекар, ако нямате подобрене на симптомите след 3 месеца лечение.

Ако сте приели повече Активел отколкото е необходимо

Ако сте приели повече таблетки Активел от необходимото или ако например по случайност дете е приело Активел, трябва да се обадите на Вашия лекар или в болница за преценка на възможния риск и за съвет. Предозирането на Активел може да причини неразположение или повръщане.

Ако сте забравили да вземете Активел

Ако сте забравили да вземете таблетката в обичайното време, вземете я през следващите 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, продължете както обикновено на следващия ден. Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Неприетата доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение и зацапване, ако матката Ви не е била отстранена.

Ако спрете да приемате Активел

Ако искате да спрете приема на Активел, първо говорете с Вашия лекар. Той ще Ви обясни последствията от спиране на лечението и ще обсъди с Вас други възможности за терапия.

Ако имате какъвто допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Активел може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кръвотечение при лечение с Активел

Активел няма да причини редовно месечно кръвотечение, но при първоначална употреба на таблетките много жени получават леко вагинално кръвотечение или зацапване.

Ако получите пробивно кръвотечение или зацапване, обикновено това не е причина за тревога, особено през първите няколко месеца на лечението с ХЗТ.

Свържете с Вашия лекар възможно най-бързо:

- Ако кръвотечението продължава след първите няколко месеца от лечението
- Ако получите кръвотечение, след като известно време сте приемали ХЗТ
- Ако кръвотечението продължи след спиране на ХЗТ.

При периодичните контролни прегледи Вашият лекар може да Ви попита за някакво вагинално кръвотечение при лечението с Активел. Затова може да е полезно да отбелязвате такива кръвотечения в дневника си.

Честотата на възможните нежелани реакции, описани по-долу, е определена по следния начин:

Много чести (засягат повече от 1 на 10 жени)

Чести (засягат от 1 до 10 на 100 жени)

Нечести (засягат от 1 до 10 на 1 000 жени)

Редки (засягат от 1 до 10 на 10 000 жени)

Много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 жени)

Неизвестна честота (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни)

Много чести нежелани реакции

- Вагинално кръвотечение.

Чести нежелани реакции

- Гъбична генитална инфекция или вагинално възпаление
- Прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума)
- Неразположение
- Коремна (стомашна) болка
- Болки в гърба или шията
- Болки в ръцете или краката
- Главоболие.

Нечести нежелани реакции

- Алергична реакция (свръхчувствителност)
- Депресия или влошаване на съществуваща депресия
- Нервност
- Замаяност
- Мигрена (вижте *“Спрете да приемате Активел”* в точка 2)
- Болка или напрежение в гърдите
- Подуване или дискомфорт на корема (стомаха)
- Увеличение на теглото вследствие на задръжка на течности
- Подуване на ръцете и краката (периферен оток)
- Спазми на мускулите на краката
- Киселини в стомаха (диспепсия)
- Акне
- Косопад
- Сърбеж или уртикария.

Други нежелани реакции от комбинирана ХЗТ

Следните нежелани реакции са докладвани след прием на лекарства, съдържащи естроген/прогестагени.

Прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума) и рак на лигавицата на матката (рак на ендометриума)

При жени с интактна матка рискът от прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума) е повишен. Лечението с естрогени като самостоятелно лечение за дълго време увеличава риска от рак на лигавицата на матката (рак на ендометриума). Добавянето на прогестаген, като например в Активел, значително намалява този увеличен риск.

Рак на гърдата

При всяка жена има риск от рак на гърдата, независимо дали приема ХЗТ или не. Този риск е леко повишен при жени, употребявали ХЗТ повече от 5 години, в сравнение с жени на същата възраст, които никога не са приемали ХЗТ. Този риск се увеличава с продължителността на приемане на ХЗТ, но се връща в нормални граници за няколко (най-много за 5) години след преустановяването на ХЗТ. Рискът изглежда по-висок при жени, които приемат естроген в комбинация с прогестаген в сравнение със самостоятелен прием на естроген.

За възможно най-ранно откриване на тумор на гърдата е важно редовно да проверявате гърдите си за всякакви промени и да ги обсъждате с Вашия лекар. Също така ходете редовно на медицински прегледи, включително мамография. Ако сте обезпокоена за риска от рак на гърдата, обсъдете рисковете и ползите от ХЗТ с Вашия лекар.

Кръвни съсиреци в дълбоките вени

При всяка жена има риск от образуване на кръвен съсирек, независимо дали приема ХЗТ или не.

ХЗТ може да увеличи риска от образуване на кръвни съсиреци във вените 2-3 пъти, особено през първата година на лечението.

Те не винаги са сериозни, но може да се наложи да бъдат лекувани.

Също така е вероятно да получите кръвен съсирек:

- Ако тежите много над нормата
- Ако сте имали кръвен съсирек преди или сте имали някакъв проблем с кръвосъсирването, налагащ лечение с лекарство като варфарин
- Ако някой Ваш близък роднина е имал кръвни съсиреци
- Ако сте имала спонтанен аборт
- Ако сте обездвижена за дълго време поради операция, травма или заболяване
- Ако имате системен лупус еритематозус (СЛЕ, **автоимунно колагенно заболяване, което може да засегне много органи и системи**)

Вие може да сте изложени на риск от поява на кръвен съсирек, ако получите:

- Болезнено подуване на крака
- Внезапна болка в гърдите
- Затруднено дишане.

Незабавно потърсете медицинска помощ. Спрете приема на ХЗТ, докато Вашият лекар каже, че може да продължите.

Сърдечно заболяване

Ако някога сте страдали от стенокардия или сте прекарвали инфаркт (сърдечен удар), трябва да обсъдите с Вашия лекар потенциалните рискове и ползи от ХЗТ.

Няма доказателства от клинични проучвания за благоприятни ефекти на ХЗТ по време на менопауза върху рисковете от сърдечно-съдово заболяване. Резултатите от две клинични проучвания показват, че жени, които са употребявали различен вид комбинация от естроген/прогестаген в сравнение с тази в Активел, са били с леко повишен риск от сърдечно заболяване през първата година на употребата.

За други ХЗТ продукти има само ограничени данни от проучвания, изследващи ефектите върху сърдечно-съдовата заболяемост.

Инсулт (мозъчен удар)

Има леко повишен риск от получаване на инсулт, ако приемате ХЗТ.

Други фактори, които също увеличават риска от инсулт, са:

- Остаряване
- Високо кръвно налягане
- Пушене
- Прекомерна употреба на алкохол
- Неравномерно биене на сърцето.

Ако получите:

- Необяснимо мигреноподобно главоболие, със или без нарушено зрение.

Отидете на лекар възможно най-скоро. Спрете приема на ХЗТ, докато Вашият лекар Ви каже, че можете да продължите.

Рак на яйчника

Има някои доказателства от клинични проучвания, че приемът на продукти, съдържащи само естроген, в продължение на повече от 5 години повишава риска от развитие на рак на яйчника при жени с отстранена матка. Все още не е установено дали други видове ХЗТ повишават риска по същия начин.

Деменция

Няма доказателства, че ХЗТ подобрява процеса на запаметяване, заучаване и преценяване (познавателни функции). Има някои доказателства от клинично проучване за повишен риск от деменция при жени, по-възрастни от 65 години, които са използвали различни от Активел комбинации от естроген/прогестаген. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени и за жени, приемащи други продукти за ХЗТ.

Заболяване на жлъчния мехур

Докладвано е заболяване на жлъчния мехур след лечение с естроген/прогестаген.

Кожни прояви

Кафяви петна по лицето, зачервяване на кожата, включително възпаление по ръцете или краката (еритема мултиформе), възлеста еритема или обрив, подобен на натъртване.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ АКТИВЕЛ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Активел след датата на изтичане на срока на годност, отбелязана върху етикета и картонената кутия след „Годен до”. Тази дата се отнася за последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте календарната опаковка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Активел

- Активните вещества са естрадиол и норетистеронов ацетат. Всяка таблетка съдържа естрадиол 0,5 mg (като хемихидрат) и норетистеронов ацетат 0,1 mg.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, царевично нишесте, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, хипромелоза, триацетин и талк.

Как изглежда Активел и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са бели, кръгли с диаметър 6 mm. Таблетките са гравирани с “NOVO 291”, от едната страна и логото на Novo Nordisk (бика Апис) от другата.

Налични опаковки:

28 филмирани таблетки

3 x 28 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в Страните-членки на ЕИО под следните имена:

Австрия - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten

Белгия - Activelle minor comprimés pelliculés
България - Noviana™ филмирани таблетки
Чехия - Noviana potahované tablety
Дания - Activelle *low* fillovertrukne tabletter
Естония - Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett
Финландия - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.
Франция - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé
Германия - Noviana
Унгария - Noviana filmtabletta
Исландия - Activelle® *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur
Ирландия - Activelle *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets
Италия - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
Латвия - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
Литва - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
Люксембург - Activelle minor comprimés pelliculés
Холандия - Activelle filmomhulde tabletten
Норвегия - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Португалия - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
Румъния – Noviana comprimata filmate
Словения - Noviana™ filmsko obložene tablete
Словакия - Noviana filmom obalené tablety
Испания - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Швеция - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Обединено Кралство - Noviana film-coated tablets

[Вижте Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Последна редакция на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на: {Страна-членка/Агенция}

ИНСТРУКЦИИ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Как се използва календарната опаковка

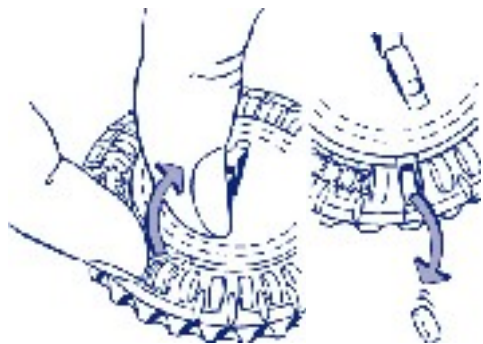
1. Нагласете съответния ден от седмицата

Завъртете вътрешния диск така, че съответният ден от седмицата да попадне срещу малкото пластмасово езиче.



2. Как да приемете първата таблетка

Счупете пластмасовото езиче и извадете първата таблетка.



3. Придвижвайте капачето всеки ден

На следващия ден просто придвижете с една стъпка прозрачното капаче по посока на часовниковата стрелка, както е показано на картинката. Извадете следващата таблетка. Запомнете да приемате само по една таблетка веднъж дневно.

Прозрачният кръг може да се завърти само, след като таблетката в отвора е била извадена.

