

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA, ZPŮSOB PODÁNÍ,
ŽADATELÉ, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTE**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Rakousko	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Belgie		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgie	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Bulharsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Eviana филмирани таблетки	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Česká republika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana potahované tablety	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Estonsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Finsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Francie		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
		FR-92936 Paris La Defence Cedex France				
Německo		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Maďarsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana filmtabletta	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Island		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Irsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle Tablets	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Lotyšsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Litva		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park	Activelle comprimés pelliculés	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
		Boulevard International BE-1070 Brussels Belgie				
Holandsko		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Nizozemsko	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Norsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Portugalsko		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Dánsko	Activelle	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Rumunsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana comprimata filmate	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Slovenská republika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Slovinsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetatas 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání
Švédsko	Novo Nordisk A/S Novo Allé		Activelle	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg +	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
	DK-2880 Bagsværd Dánsko			Norethisteroni acetat 0,1 mg.		
Velká Británie		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Velká Británie	Noviana film-coated tablets	Estradiolum (jako Estradiolum hemihydricum) 0,5 mg + Norethisteroni acetat 0,1 mg.	Potahované tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU ACTIVELLE A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg je přípravek kombinované kontinuální hormonální substituční léčby obsahující 0,5 mg estradiolu (E2) a 0,1 mg norethisteronacetátu (NETA). Je určen k podávání jednou denně ženám po menopauze s intaktní dělohou. Přípravek má menší sílu a nižší poměr estrogenu k progestogenu než v současné době schválený přípravek Activelle, který obsahuje 1 mg E2 a 0,5 mg NETA.

Postup podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES byl výboru CHMP oznámen dne 3. března 2008, jelikož Německo a Francie nepovažovaly žádost za přijatelnou. Obě země považovaly endometriální bezpečnost přípravku Activelle 0,5 mg/0,1 mg za nedostatečně prokázanou podle pokynů výboru CHMP pro přípravky hormonální substituční léčby (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1). Seznam otázek upozorňujících na problémy, které mají být projednány během tohoto postupu, byl dokončen dne 19. března 2008. Projednány byly tyto dva problémy:

Endometriální bezpečnost

Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby prokázal endometriální bezpečnost přípravku Activelle 0,5 mg/0,1 mg, a to z následujících důvodů:

- Údaje o endometriální bezpečnosti nejsou v souladu s evropským pokynem pro klinický výzkum léčivých přípravků používaných k hormonální substituční léčbě symptomů estrogenové deficience u žen po menopauze (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1).
- Údaje o endometriální bezpečnosti byly extrapolovány z jiné kombinace, obsahující 1,0 mg estradiolu a 0,1 mg norethisteronacetátu (NETA). Horní mez dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti výskytu endometriální hyperplazie byla v této studii vyšší než horní mez 2 %, a nebylo ji tudíž možné považovat za přijatelnou.
- Endometriální bezpečnost kombinace estrogenu a progestogenu pro nový poměr 0,5 mg/0,1 mg nemůže být extrapolována na podkladě již povolené dávky přípravku Activelle, který obsahuje 1 mg estradiolu a 0,5 mg NETA. V již povolené dávce přípravku Activelle je poměr mezi norethisteronacetátem (NETA) a estradiolem (E2) 1:2, zatímco v nové dávce přípravku Activelle s odlišnou silou je tento poměr je 1:5.

Shrnutí stanoviska výboru CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg je kombinovaná kontinuální hormonální substituční léčba obsahující oproti známé a ustálené kombinaci přípravku Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg) poloviční dávku estradiolu (E2) a pětinovou dávku norethisteronacetátu (NETA). To znamená, že dávky E2 a NETA jsou sníženy o 50 a 80 %. Nový přípravek tudíž obsahuje známý progestogen v nižší dávce než v přípravku uvedeném na trh a odlišný poměr estrogenu k progestogenu (1:5 namísto 1:2).

Podle pokynu pro klinický výzkum léčivých přípravků používaných k hormonální substituční léčbě symptomů estrogenové deficience u žen po menopauze (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1) musí být před schválením jasně prokázána jejich endometriální bezpečnost. Pokyn uvádí, že „pro každou novou kombinaci estrogenu a progestogenu (např. při zavádění nového schématu podávání nebo nové síly) nebo pro každý nový progestogen v ustálené kombinaci je nutno předložit údaje o endometriu, s výjimkou známého progestogenu podávaného stejnou cestou a ve stejném dávkování progestogenu jako ve známé a ustálené kombinaci s estrogenem, protože v takovém případě lze při stejné nebo nižší expozici estrogenu údaje o endometriální bezpečnosti extrapolovat z ustálené kombinace.“

Na základě tohoto doporučení předložil žadatel údaje ze studie (KLIM/PD/7/USA), která zkoumala endometriální bezpečnost kombinace E2 1 mg a NETA 0,1 mg. Někteří členové výboru CHMP však konstatovali, že tato studie neprokázala endometriální bezpečnost kombinace E2 1 mg a NETA 0,1 mg, jelikož horní mez dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti pozorované četnosti výskytu endometriální hyperplazie byla 2,90 %, a překročila tak přijatelnou mez 2 %.

- Z údajů shromážděných o několika nově schválených sekvenčních a kontinuálních hormonálně substitučních kombinacích estrogeneru a progestinu používaných při hormonální substituční léčbě v Evropě vyplývá, že výskyt hyperplazie nebo závažnějších vedlejších účinků na endometriu byl během prvního roku léčby přibližně 0,26 %, tj. výrazně nižší v porovnání s četností výskytu hyperplazie 0,8 % zaznamenané ve studii KLIM/PD/7/USA. Nová kombinace by ve srovnání s nedávno schválenými kombinacemi neměla vést k vyššímu výskytu hyperplazie.
- Podíl proliferativního endometria (71 %) byl vyšší a podíl atrofického endometria naopak nižší (19 %) než se u kontinuální kombinované léčby očekávalo. Jeden vzorek endometria od ženy, jíž byla podána kombinace E2 1 mg a NETA 0,1 mg, byl navíc vyhodnocen jako „chorobně proliferativní“. V souladu s evropským pokynem by měly být biopsie endometria tříděny podle standardních kritérií na atrofické, proliferativní, sekreční, hyperplazie bez atypického nálezu, hyperplazie s atypickým nálezem, zhoubné bujení a jiné. Hodnocení „chorobně proliferativní“, použité ve studii KLIM/PD/7/USA, není dobře definováno a běžně se nepoužívá. Odpovídá abnormálnímu endometriu bez jasného odlišení od hyperplazie.
- Pro výpočet četnosti výskytu endometriální hyperplazie a dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti je třeba v případě, že biopsií byla získána nedostatečná tkáň a endometrium dosahuje výšky ≥ 5 mm, biopsii zopakovat, nebo pacientku vyřadit z hodnocení. V této studii mělo 7 vzorků nedostatečnou tkáň při výšce endometria > 4 mm (hranice pro výšku endometria byla 4 mm). Těchto 7 vzorků mělo být proto vyřazeno ze závěrečného výpočtu.

S ohledem na výše uvedené došli někteří členové výboru CHMP k závěru, že studie KLIM/PD/7/USA endometriální bezpečnost přípravku Activille 0,5 mg/0,1 mg nedokládá.

Většina členů výboru CHMP nicméně schválila návrh žadatele/držitele rozhodnutí o registraci poskytnout nízkodávkovou alternativu kombinované kontinuální hormonální substituční léčby. Vzhledem k tomu, že existují studie prokazující nepříznivé účinky kombinované hormonální substituční léčby na riziko vzniku rakoviny prsu a kardiovaskulárních komplikací, bylo pro hormonální substituční léčbu vydáno obecné doporučení, že se má používat pouze k léčbě žen se závažnými příznaky, které negativně ovlivňují kvalitu jejich života.

Většina členů výboru CHMP vzala v úvahu, že žadatel/držitel rozhodnutí o registraci dostatečně zdůvodnil, proč na rozdíl od přípravku Activille 0,5 mg/0,1 mg nebyla s novou dávkou provedena žádná studie s biopsií endometria. Vycházejí z několika dalších studií sledujících různé dávky 1) nekombinovaných estrogenerů, 2) estrogen-progestogenových sekvenčních kombinací a 3) estrogen-progestogenových kontinuálních kombinací považoval výbor CHMP za přijatelné a vědecky oprávněné učinit závěr, že tato nízkodávková kontinuální estrogen-progestogenová kombinace povede k podstatně nižšímu počtu výskytů hyperplazie endometria, než jaká byla pozorována u kombinace obsahující dvojnásobnou dávku estrogeneru.

V systematickém přehledu 30 randomizovaných kontrolovaných studií byla nekombinovaná léčba s průměrnými nebo vysokými dávkami estrogeneru v porovnání s placebem spojena s významným zvýšením četnosti výskytu hyperplazie endometria, která se při delším průběhu léčby zvyšovala (Lethaby a kol., Cochrane database of systematic reviews 2004;3). Z přehledu vyplynulo, že přidání progestogenu jako kontinuální léčby je účinnější než léčba sekvenční při snižování rizika endometriální hyperplazie při delším průběhu léčby. Vyšší výskyt hyperplazie byl zaznamenán při podávání progestogenu každé tři měsíce ve srovnání s podáváním progestogenu sekvenčně každý měsíc. Po 12 a 24 měsících nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve výskytu hyperplazie endometria při nasazení kontinuálních estrogen-progestogenových kombinací ve srovnání s placebem. Tento systematický přehled tedy dokládá, že kontinuální kombinovaná nízkodávková léčba, jako je přípravek Activille 0,5 mg/0,1 mg, může zabezpečit dostatečnou ochranu endometria.

Doplňující údaje o účincích kontinuálních estrogen-progestogenových kombinovaných přípravků na hyperplazii endometria

Žadatel byl vyzván, aby předložil veškeré doplňující údaje z klinických a observačních studií, které mají význam pro posouzení účinků kontinuálních estrogen-progestogenových kombinovaných přípravků na hyperplazii endometria a na rakovinu endometria.

Shrnutí stanoviska výboru CHMP

Výbor CHMP konstatoval, že na podporu endometriální bezpečnosti přípravku Activelle 0,5 mg/0,1 mg předložil žadatel následující argumenty:

- a. proliferativní účinek nekombinovaných estrogenů na endometrium závisí na dávce;
- b. tento proliferativní účinek nekombinovaných estrogenů je závislý na délce léčby, zvláště u vysokých dávek estrogenů;
- c. dlouhodobá kontinuální kombinovaná léčba chrání před hyperplazií nebo rakovinou endometria lépe než léčba sekvenční.

A. PROLIFERAČNÍ PŮSOBENÍ NEKOMBINOVANÝCH ESTROGENŮ V ZÁVISLOSTI NA DÁVCE

Skutečnost, že proliferační působení nekombinovaných estrogenů na endometrium je závislé na dávce, dokládají pro E2 údaje ze studie KLIM/PD/11/USA (0,5 mg a 1 mg) a pro konjugované koňské estrogény údaje ze studie Pickar a kol. (CEE, 0,3 až 0,625 mg).

- Studie KLIM/PD/11/USA:

Tato studie byla zaměřena na prevenci osteoporózy, její součástí bylo nicméně i hodnocení endometriální bezpečnosti estradiolu (E2) 0,5 mg nebo 1 mg v průběhu 2 let. Je třeba poznamenat, že vzorek byl svým rozsahem velmi malý (22 až 29 žen) a že pro výskyt hyperplazie nejsou uvedeny žádné 95% intervaly spolehlivosti. Je rovněž třeba si povšimnout, že při sledování výšky endometria pomocí pánevního ultrazvuku byl prokázán významný nárůst, a to dokonce i při 0,5 mg E2, který však nebyl zaznamenán ve skupině užívající placebo. I přes zvýšený výskyt hyperplazie v závislosti na dávce lze tedy tyto údaje považovat za nepostačující k tomu, aby na jejich základě bylo možno vyvodit definitivní závěry ohledně bezpečnosti 0,5 mg E2.

- Pickar J.H. a kol.:

Cílem této studie bylo stanovit endometriální bezpečnost dvouleté léčby s nízkými dávkami konjugovaných koňských estrogenů (0,3; 0,45 a 0,625 mg). Údaje naznačují vztah mezi dávkou konjugovaných koňských estrogenů (CEE) a rizikem hyperplazie. Pokud jde o studii KLIM/PD/11/USA, rozsah vzorku lze považovat za příliš malý, než aby bylo možné vyvodit definitivní závěry ohledně endometriální bezpečnosti.

Výbor CHMP vyjádřil ve svém závěru souhlas s tím, že proliferační působení nekombinovaných estrogenů na endometrium je závislé na dávce estrogenů. Někteří členové výboru CHMP byli nicméně toho názoru, že i když pozorovaný výskyt hyperplazie s novou dávkou E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg by měl být nižší než výskyt pozorovaný u kombinace E2 1 mg/NETA 0,1 mg, není jednoznačně prokázáno, že jeho četnost se bude pohybovat v rozmezí přijatelném s ohledem na evropský pokyn.

B. PROLIFERAČNÍ PŮSOBENÍ NEKOMBINOVANÝCH ESTROGENŮ V ZÁVISLOSTI NA DÉLCE LÉČBY

Je dobře známo, že při užívání nekombinovaných estrogenů u žen s intaktní dělohou dochází s prodlužující se dobou léčby k postupnému zvyšování výskytu hyperplazie. Někteří členové CHMP vyslovili nicméně názor, že předložené údaje nejsou dostatečným dokladem toho, že k tomu v případě dávky 0,5 mg E2 nedochází. Rozsah vzorku ve studii KLIM/PD/11/USA lze považovat za příliš malý, než aby bylo možno vyvodit definitivní závěry ohledně endometriální bezpečnosti E2 0,5 mg, dokonce i pro dvouletou léčbu. Rovněž ve studii Pickar J.H. a kol. byl vztah mezi délkou léčby a výskytem hyperplazie pozorován jen u nízkých dávek 0,3 mg CEE.

C. KONTINUÁLNÍ KOMBINOVANÁ LÉČBA OPROTI SEKVENČNÍ LÉČBĚ V PREVENCII HYPERPLAZIE A KARCINOMU ENDOMETRIA

Přehled z databáze Cochrane (Lethaby a kol. 2004) a analýza dostupných údajů z observačních studií (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hull 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) naznačují, že přidání progestogenu na dobu alespoň 12 dnů v cyklu sice snižuje, ale zřejmě zcela neodstraňuje zvýšený výskyt rakoviny endometria, již vyvolávají nekombinované estrogény; a že kombinovaná hormonální substituční léčba riziko rakoviny endometria nezvyšuje. Výbor CHMP nicméně konstatoval, že sledované síly nezahrnovaly E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Jediná studie, která sledovala dávku 0,1 mg NETA byla studie společnosti Novo Nordisk KLIM/PD/7/USA, kterou ovšem někteří členové výboru CHMP nepovažovali za průkaznou. Údaje získané o vyšších dávkách NETA nebo jiných progestogenů tudíž nelze převzít jako platné pro dávku NETA 0,1 mg.

Po zvážení výše uvedených argumentů vyslovila většina členů výboru CHMP stanovisko, že předložené údaje prokazují důležitost typů estrogen-progestogenových léčebných režimů pro posouzení rizika rakoviny endometria. Tyto údaje spolu s údaji o vlivu na hyperplazii endometria přesvědčivě dokládají předpoklad, že kontinuální kombinovaný léčebný režim chrání endometrium před hyperplazií i zhoubným bujením, přičemž se zdá, že ochranný účinek této léčby je jak relativní, tak absolutní (tj. přináší nižší riziko než u neléčených žen) a že se zvyšuje s délkou léčby. Tento závěr je rovněž v souladu se známými farmakodynamickými účinky přidaných progestogenů na endometrium, např. snižuje regulaci hladiny estrogenových receptorů (ER) a endometriální atrofie. Na základě všech těchto údajů dospěla většina členů výboru CHMP k závěru, že přípravek Activelle je při dávce 0,5 mg estradiolu/0,1 mg NETA bezpečný, co se týče rizika hyperplazie a zhoubného bujení endometria a že nabízí potřebnou alternativní nízkodávkovou hormonální substituci s příznivým poměrem přínosů a rizik.

ZDŮVODNĚNÍ

Vzhledem k tomu, že

- předložené údaje dostatečnou měrou dokládají endometriální bezpečnost přípravku Activelle při dávce 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA,
- na úrovni hyperplazie endometria ukazuje studie přípravku s 1 mg estradiolu a 0,1 mg NETA přiměřený ochranný účinek, třebaže četnost výskytu hyperplazie je na horní hranici spolehlivosti a překračuje doporučení v pokynu,
- riziko hyperplazie u přípravku Activelle při dávce 0,5 mg estradiolu/0,1 mg NETA je nižší než u přípravku s dávkou 1 mg estradiolu/0,1 mg NETA a obsahuje polovinu dávky v porovnání s přípravkem hormonální substituční léčby, který je dostupný na trhu,
- přidání progestogenu na dobu 12 dní v měsíčním cyklu léčby je považováno za dostatečné k ochraně endometria před nadměrným rizikem hyperplazie (a nakonec i rakoviny endometria) a dokonce i dlouhodobější léčba a kontinuální kombinace přispívá ke zvýšení ochranných účinků,

výbor CHMP doporučil udělení rozhodnutí o registraci přípravku Activelle a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Activelle a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg/0,1 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

Estradiolum 0,5 mg (jako Estradiolum hemihydricum) a Norethisteroni acetat 0,1 mg.

Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy 37,5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 6 mm. Na jedné straně tablet je vyraženo NOVO 291 a na druhé straně je vyraženo APIS.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů nedostatku estrogenů u žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Activelle je kontinuální kombinovaný substituční hormonální přípravek určený pro ženy s intaktní dělohou. Perorálně se užívá jedna tableta denně bez přerušování, nejlépe každý den ve stejnou dobu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní by měla být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4)

Jestliže po třech měsících léčby nedochází k uspokojivému zlepšení symptomů, měl by být zvážěn převod na přípravek obsahující vyšší dávku, např. na přípravek Activelle 1 mg/0,5 mg potahované tablety.

U žen s amenoreou, které hormonální substituční terapii neuvžívají, nebo u žen při převodu z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku HST lze začít s léčbou přípravkem Activelle kterýkoli vhodný den. U žen, které přecházejí z režimu sekvenční hormonální substituční terapie, by léčba měla začít, jakmile skončí krvácení způsobené vysazením léčby.

Pokud pacientka zapomene užít tabletu, měla by ji užít co nejdříve, jak je to možné v průběhu následujících 12 hodin. Opomenutí dávky může zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku

- Známa, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu
- Známy nebo suspektní, estrogeně podmíněný maligní tumor (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z pochvy
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější idiopatické nebo aktivní venózní tromboembolické onemocnění (trombóza hlubokých žil, plicní embolie)
- Aktivní nebo nedávno proběhlé arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se jaterní testy nevrátily k normálu
- Porfyrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substituční terapií by měla být zahájena pouze pokud tyto symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě by mělo být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST by mělo pokračovat jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) by mělo vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé ženy individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů by měly oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Rakovina prsu“). Vyšetření včetně mamografie by měla být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, měla by být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Activelle projevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- V anamnéze uváděné tromboembolické poruchy nebo přítomnost takových rizikových faktorů (viz dále)
- Rizikové faktory nádorů podmíněných estrogeny, např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév
- Cholelitiáza
- Migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- V anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)

- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit, jsou-li zjištěny kontraindikace (viz bod 4.3) a v případech dále uvedených stavů:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy typu migrén

Hyperplazie endometria

Riziko hyperplazie a rakoviny endometria se zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samotné estrogény (viz bod 4.8). Pro ženy, jimž nebyla odstraněna děloha, přidání progestagenu, který je užíván nejméně po dobu 12 dní cyklu, výrazně snižuje toto riziko.

V prvních měsících léčby může docházet ke krvácení a špinění. Pokud se krvácení nebo špinění projeví po určité době léčby nebo pokračuje i po vysazení léčby, je třeba zjistit jeho důvod. Vyšetření může zahrnovat i endometriální biopsii, aby byla vyloučena endometriální maligní neoplazie.

Rakovina prsu

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie, the Women's Health Initiative study (WHI), a epidemiologické studie, včetně Million Woman Study (MWS) uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících v rámci hormonální substituční terapie po několik let estrogen, přípravky kombinující estrogen a progestagen nebo tibolon. (viz bod 4.8). Pro všechny přípravky HST platí, že během několika roků užívání se objevuje nadměrné riziko, které roste s délkou trvání. Toto riziko se však vrací k normálu v průběhu několika (nejčastěji 5) let po ukončení léčby.

Ve studii MWS bylo zjištěno vyšší relativní riziko rakoviny prsu při léčbě konjugovanými estrogény koňského původu (CEE) nebo estradiolem (E2), pokud byl sekvenčně nebo kontinuálně přidáván progestagen a to bez ohledu na typ progestagenu. Nejsou důkazy o tom, že by odlišné způsoby podání znamenaly odlišné riziko.

Ve WHI studii bylo užívání přípravku obsahujícího kontinuální kombinovaný konjugovaný estrogen koňského původu a medroxyprogesteron-acetát (CEE + MPA) spojeno s nádory prsu, které ve srovnání s placebem byly nepatrně větších rozměrů a častěji metastazovaly do lymfatických uzlin.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby mohou zvyšovat denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení rakoviny prsu.

Venózní tromboembolické onemocnění

Hormonální substituční terapie je spojena s vyšším relativním rizikem vzniku venózního tromboembolického onemocnění (VTE) jako je hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Randomizovaná kontrolovaná studie a epidemiologické studie zjistily dvou až trojnásobně vyšší riziko u žen užívajících HST než u žen, které HST neužívají. Odhaduje se, že u žen, které HST neužívají, je počet případů tromboembolického onemocnění, jež se vyskytnou během pěti let, asi 3 na 1 000 žen ve věku 50 – 59 let a 8 na 1 000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že u zdravých žen, které užívají HST po dobu 5 let, se počet případů venózního tromboembolického onemocnění zvýší za pět let o 2 až 6 případů (nejlepší odhad = 4) na 1 000 žen ve věku 50 – 59 let a o 5 až 15 případů (nejlepší odhad =

9) na 1 000 žen ve věku 60 – 69 let. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později.

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózního tromboembolického onemocnění jsou osobní nebo rodinná anamnéza, těžká obezita (index tělesné hmotnosti > 30 kg/m²) a systémový lupus erythematoses (SLE). O možné úloze výskytu křečových žil při venózním tromboembolickém onemocnění nepanuje jednotný názor.

Pacientky, které mají venózní tromboembolické onemocnění v anamnéze nebo u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózního tromboembolického onemocnění. Hormonální substituční terapie může uveřejněné riziko zvyšovat. Pro vyloučení trombofilní predispozice je u pacientek nutné prozkoumat jejich osobní nebo silnou rodinnou anamnézu tromboembolického onemocnění nebo opakovaných samovolných potratů. Podávání hormonální substituční terapie takovým pacientkám je kontraindikováno, dokud nejsou podrobně zhodnoceny trombofilní faktory nebo dokud není zahájena antikoagulační léčba. U žen, které již antikoagulační přípravky užívají, se vyžaduje důkladné posouzení poměru přínosů a rizik HST.

Riziko venózního tromboembolického onemocnění se může přechodně zvýšit při dlouhodobé imobilizaci, vážném zranění nebo velkém chirurgickém zákroku. Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba věnovat úzkostlivou péči profylaktickým opatřením zabraňujícím vzniku pooperačního venózního tromboembolického onemocnění. V případech, kde lze po plánovaném chirurgickém zákroku (zejména u břišních nebo ortopedických operací dolních končetin) předpokládat dlouhodobou imobilizaci, je tam, kde je to možné, nutné zvážit dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčbu HST není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Vznikne-li venózní tromboembolické onemocnění po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dýchavičnost).

Onemocnění koronárních artérií

Randomizované kontrolované studie přínosu kontinuální kombinované léčby konjugovanými estrogenovými přípravky a medroxyprogesteron-acetátem (MPA) neposkytly z kardiovaskulárního hlediska žádné důkazy o přínosu. Dvě rozsáhlé klinické studie (WHI a HERS tj. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) dokládají možné zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity v prvním roce užívání a celkově nulový přínos. Pro další přípravky HST existují pouze omezená data z randomizovaných kontrolovaných studií o účinku na kardiovaskulární morbiditu nebo mortalitu. Proto není jisté, zda uvedená zjištění platí i pro další přípravky HST.

Cévní mozková příhoda

V jedné rozsáhlé randomizované klinické studii (WHI) bylo během kontinuální kombinované léčby konjugovanými estrogenovými přípravky a MPA zjištěno zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody u zdravých žen, a to jako sekundární důsledek. Odhaduje se, že u žen, které neužívají HST, je počet případů cévní mozkové příhody, k nimž dojde během pěti let, zhruba 3 na 1 000 žen ve věku 50 – 59 let a 11 na 1 000 žen ve věku 60 – 69 let. Odhaduje se, že u žen, které užívají konjugované estrogény a MPA po dobu 5 let, se počet případů zvýší o 0 až 3 případy (nejlepší odhad = 1) na 1 000 žen ve věku 50 – 59 let a o 1 až 9 případů (nejlepší odhad = 4) na 1 000 žen ve věku 60 – 69 let. Není známo, zda se zvýšené riziko týká i dalších přípravků HST.

Rakovina vaječníků

Dlouhodobé užívání přípravků HST (nejméně po dobu 5 až 10 let) pouze na bázi estrogenu pacientkami po hysterektomii bylo podle některých epidemiologických studií spojeno se zvýšeným

rizikem rakoviny vaječnicků. Není jisté, zda s sebou dlouhodobé používání přípravků kombinované hormonální substituční terapie nese jiné riziko než použití přípravků obsahujících pouze estrogeny.

Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, a proto by pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí měly být pečlivě sledovány. Pacientky v konečném stádiu renální insuficience je nutné dobře sledovat, protože lze předpokládat, že hladina účinných látek přípravku Activelle v krevním oběhu bude zvýšena.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridemie, by měly být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (v koloně nebo podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr T3 je nižší, neboť odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 zůstávají nezměněné. Může být zvýšena hladina dalších vazebných bílkovin v séru, tj. globulinu vázícího kortikoidní hormony (CBG), globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladiny kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají beze změny. Hladina dalších plazmatických bílkovin může být zvýšena (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin a ceruloplasmin).

O zlepšení kognitivní funkce není přesvědčivý důkaz. Z klinické studie WHI však existuje určitý důkaz o zvyšujícím se riziku pravděpodobné demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky CCE a MPA po 65. roku života. Není známo, zda tyto poznatky je možno vztáhnout také na mladší postmenopauzální ženy či na jiné přípravky HST.

Přípravek Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky s některým z následujících vzácných dědičných onemocnění by neměly tento přípravek užívat: intolerance galaktózy, laktázová deficiencie nebo glukózo-galaktózovou malabsorpce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžném podávání látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně cytochromu P450, jako jsou antikonvulzíva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky zabírající vzniku infekce (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), může dojít ke zvýšení metabolismu estrogenů a progestagenů.

Ritonavir a nelfinavir, i když je o nich známo, že působí jako silné inhibitory, naopak vykazují indukující vlastnosti, jsou-li užívány zároveň se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

Léčivé látky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladinu léčivých látek přípravku Activelle v krvi.

4.6 Těhotenství a kojení

Přípravek Activelle není během těhotenství indikován.

Dojde-li během užívání přípravku Activelle k otěhotnění, měla by být léčba okamžitě přerušena.

Data o omezeném počtu těhotenství, při nichž došlo k expozici plodu, dokládají nepříznivé účinky norethisteronu na plod. Při podávání vyšších dávek přípravků perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie, než je běžné, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví.

Výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů kombinací estrogenů a progestagenů, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

Kojení

Přípravek Activelle není během kojení indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem zaznamenaným při klinických studiích přípravku Activelle bylo vaginální krvácení. 11 % žen v 1. měsíci, 15 % žen ve 4. měsíci a 11 % žen na konci 6. měsíce klinické studie hlásilo krvácení nebo špinění. Všechny nežádoucí účinky, kdy byl ve skupině pacientek, jimž byl podáván přípravek Activelle, ve srovnání se skupinou užívající placebo zjištěn jejich vyšší výskyt, a které mohou pravděpodobně souviset s léčbou, jsou uvedeny v následující tabulce.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; <1/10	Méně časté ≥1/1 000; <1/100	Vzácné ≥1/10 000; <1/1000
Infekční a parazitární onemocnění		Vulvovaginální mykotické infekce, rovněž viz „Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů“		
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost, viz rovněž „Poruchy kůže a podkoží“	
Poruchy metabolismu a výživy			Retence tekutin, viz „Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání“	
Psychiatrické poruchy			Deprese nebo zhoršení deprese Nervozita	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy	Migréna Závratě	
Gastrointestinální poruchy		Bolesti břicha Nausea	Břišní distenze Dyspepsie	
Poruchy kůže a podkoží			Pruritus nebo vyrážka Alopecie	

			Akné	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Bolest zad Bolest šíje Bolest v končetinách	Křeče nohou	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	Vaginální hemoragie	Zvětšení endometria Vulvovaginální mykotické infekce	Bolest prsů Diskomfort v oblasti prsů	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání			Periferní edém	

Rakovina prsu:

Z důkazů získaných z velkého počtu epidemiologických studií a jedné randomizované placebem kontrolované studie (WHI), celkové riziko rakoviny prsu u žen, které užívají nebo v nedávné době užívaly HST, roste s délkou doby užívání.

Pro HST léčbu samotnými estrogény jsou odhadovaná rizika (RR) vyplývající z reanalýzy dat vycházejících z 51 epidemiologických studií (ve kterých více než 80 % žen užívalo jako HST pouze samotný estrogen) a z epidemiologické studie MWS podobná: 1,35 (95%CI 1,21 – 1,49) a 1,30 (95%CI 1,21 – 1,40).

Pro kombinovanou HST léčbu estrogény a progestageny prokázaly některé epidemiologické studie celkově vyšší riziko rakoviny prsu než pro léčbu samotnými estrogény.

Podle studie MWS je ve srovnání s ženami, které HST nikdy neužívaly, užívání různých typů kombinované estrogen/progestagenové léčby spojeno s vyšším rizikem rakoviny prsu (RR = 2,00, 95%CI:1,88 – 2,12) oproti léčbě samotnými estrogény (RR = 1,30, 95%CI:1,21 – 1,40) nebo léčbě tibolonem (RR = 1,45;95%CI: 1,25 – 1,68).

Poznatky z WHI studie odhadují riziko 1,24(95%CI 1,01 – 1,54) po 5,6 letech užívání kombinované estrogen/progestagenové HST (CEE + MPA) pro všechny pacientky v porovnání s placebem.

Absolutní riziko vypočítané z výsledků studií MWS a WHI:

MWS studie odhaduje, že známé průměrné incidence rakoviny prsu v rozvinutých zemích, že:

- předpokládaný počet diagnostikovaných případů rakoviny prsu u žen ve věku 50 – 64 let, které neužívají HST, bude 32 na 1000 žen.
- počet případů navíc na 1000 žen, které užívají nebo nedávno užívaly HST, bude během odpovídajícího období:
 - pro ženy užívající jen estrogenovou HST
 - mezi 0 a 3 (nejlepší odhad = 1,5) po dobu užívání 5 let
 - mezi 3 a 7 (nejlepší odhad = 5) po dobu užívání 10 let
 - pro ženy užívající kombinovanou estrogen/progestagenovou léčbu HST
 - mezi 5 a 7 (nejlepší odhad = 6) po dobu užívání 5 let

- mezi 18 a 20 (nejlepší odhad = 19) po dobu užívání 10 let

WHI studie odhaduje, že po 5,6 letech, po která byla prováděna kontrolní vyšetření žen ve věku 50 – 79 let, je zapříčiněno kombinovanou estrogen/progestagenovou HST (CEE + MPA) navíc 8 případů invazní rakoviny prsu na 10 000 žen/rok).

Podle výpočtů z dat obsažených ve studii je předpoklad, že:

- na 1000 žen užívajících placebo
 - bude za dobu 5 let diagnostikována invazivní rakovina prsu u cca 16 žen
- na 1000 žen, které užívaly kombinovanou estrogen/progestagenovou HST (CEE + MPA) bude počet případů navíc
 - mezi 0 a 9 (nejlepší odhad = 4) za dobu 5 let užívání

Počet případů rakoviny prsu diagnostikovaných navíc u žen, které užívaly HST, je nezávislý na věku, ve kterém s léčbou započaly. Týká se věkového rozmezí 45 – 65 let. (viz bod 4.4)

Rakovina endometria:

U žen s intaktní dělohou roste riziko endometriální hyperplazie a rakoviny endometria s délkou užívání samotných estrogenů. Podle dat z epidemiologických studií je nejlepší odhad rizika pro ženy ve věku 50 – 65 let neužívající HST 5 případů onemocnění rakovinou endometria na 1000 žen. V závislosti na délce léčby a dávce estrogeneru je hlášený nárůst případů rakoviny endometria způsobený užíváním samotných estrogenů 2 – 12krát vyšší ve srovnání s ženami neužívajícími HST. Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny podstatně redukuje toto riziko.

Zkušenosti z postmarketingového sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem ActiVelle 1 mg/0,5 mg souviset. Uváděný výskyt těchto spontánních nežádoucích účinků léku je velmi vzácný (<1/10 000 pacientek/rok). Zkušenosti po uvedení přípravku na trh jsou ovlivněny nedostatečným hlášením nežádoucích účinků léku, a to především nežádoucích účinků běžných a dobře známých. Uváděná četnost proto musí být posuzována v tomto světle:

- Novotvary benigní a maligní (včetně cyst as polypů): rakovina endometria
- Psychiatrické poruchy: nespavost, úzkosti, snížení libida, zvýšení libida
- Poruchy nervového systému: závratě
- Oční poruchy: poruchy vidění
- Cévní poruchy: zhoršení hypertenze
- Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, zvracení
- Poruchy jater a žlučových cest: onemocnění žlučníku, cholelitáza, zhoršení cholelitázy, opětný výskyt cholelitázy
- Poruchy kůže a podkoží: seborea , vyrážka, angioneurotický edém
- Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů: hyperplazie endometria, vulvovaginální svědění

- Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde: zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení krevního tlaku

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v odborné literatuře v souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou:

- Estrogenně podmíněné novotvary benigní a maligní: např. rakovina endometria
- Venózní tromboembolické onemocnění, tj. trombóza hlubokých žil dolních končetin nebo pánve a plicní embolie je častější u pacientek užívajících hormonální substituční terapii než u těch, které ji neužívají. (Další informace viz body 4.3 a 4.4)
- Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda
- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura
- Pravděpodobná demence (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Předávkování se může projevit nevolností a zvracením. Léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestageny a estrogyeny, fixní kombinace ATC kód: G03FA01.

Estrogen a progestagen určený pro kontinuální kombinovanou hormonální substituční terapii (HST).

Estradiol: Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním humánním estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogeneru u žen v menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.

Norethisteron-acetát: Protože estrogyeny podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogyeny riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu snižuje, avšak ne zcela eliminuje, riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogyeny u žen, jimž nebyla odňata děloha.

Ke zmírnění menopauzálních symptomů dochází během několika počátečních týdnů léčby. Ve třetím týdnu byl pokles průměrného počtu středních až těžkých návalů horka u skupiny léčené 0,5 mg estradiolu statisticky významný ($p \leq 0,001$) ve srovnání se skupinou, kde bylo podáváno placebo. Tento pokles přetrvával až do ukončení studie ve 24. týdnu.

Activelle je přípravek kontinuální kombinované hormonální substituční terapie obsahující 17 β -estradiol a norethisteron-acetát podávaný za účelem zabránit pravidelnému krvácení spojenému s cyklickou nebo sekvenční HST. Během 6ti měsíců léčby byla zjištěna amenorea (nepřítomnost krvácení nebo špinění) u 89 % pacientek. U 11 – 15 % žen bylo během prvních 6ti měsíců léčby zjištěno krvácení a/nebo špinění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání přípravku Activelle je 17 β -estradiol vstřebáván z gastrointestinálního traktu. Prochází first-pass metabolismem do jater a dalších vnitřních orgánů a dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 5 – 8 hodin. Po podání dvou tablet přípravku Activelle byla průměrná

maximální koncentrace v plazmě 24 pg/ml (CV 38 %). Poločas 17β-estradiolu je cca 15 hodin. V krevním oběhu je vázaný na SHBG (37 %) a albumin (61 %), zatímco pouze 1 – 2 % zůstávají nevázána. Metabolismus 17β-estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a řady estrogen-sulfátů a glukuronidů. Konjugované estrogény jsou vylučovány se žlučí, kde jsou hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatický oběh), a hlavně močí v biologicky neaktivní formě.

Po perorálním podání přípravku Activelle se norethisteron-acetát rychle vstřebává a je transformován na norethisteron (NET). Prochází first-pass metabolismem do jater a dalších vnitřních orgánů a dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně 2,4 ng/ml CV 41 % (po podání dvou tablet přípravku Activelle) během 0,5 – 1,5 hodin. Konečný poločas NET je asi 9-11 hodin. NET se váže na SBHG (36 %) a na albumin (61%). Nejdůležitějšími metabolity jsou izomery 5α-dihydro-NET a tetrahydro-NET, které se vylučují hlavně močí jako sulfátové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu není ovlivněna norethisteron-acetátem.

Farmakokinetika u starších osob nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Z důvodu výrazných rozdílů mezi různými živočišnými druhy a mezi zvířaty a člověkem mají předklinické výsledky z hlediska aplikace estrogenů u člověka jen omezenou predikční hodnotu.

U pokusných zvířat byl zjištěn embryoletní účinek estradiolu nebo estradiol-valerátu již při relativně nízkých dávkách; byly zjištěny malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Jako ostatní progestageny i norethisteron způsobuje virilizaci plodů ženského pohlaví u potkanů a opic. U vysokých dávek norethisteron-acetátu byl pozorován embryoletní účinek.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka kromě rizik uvedených v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.3 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolóza
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Triacetin
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 x 28 tablet nebo 3 x 28 tablet v kalendářovém otočném balení.

Kalendářové otočné balení s 28 tabletami se skládá ze 3 částí:

- podklad vyrobený z barevného neprůhledného polypropylenu,
- prstencové víčko z průhledného polystyrenu,
- centrální číselník z barevného neprůhledného polystyrenu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplní se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Activelle a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg/0,1 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Estradiolum/Norethisteroni acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje:
Estradiolum 0,5 mg (jako estradiolum hemihydricum)
Norethisteroni acetat 0,1 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Activelle obsahuje laktózu. Další informace viz Příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety
1 x 28 potahovaných tablet
3 x 28 potahovaných tablet

[doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K perorálnímu podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před chladem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA KALENDÁŘOVÉ OTOČNÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Activelle a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg/0,1 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Estradiolum/Norethisteroni acetat
K perorálnímu podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

Použitelné do/

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

28 potahovaných tablet

6. JINÉ

7. VÝROBCE

Novo Nordisk A/S

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Activelle a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg/0,1 mg potahované tablety [viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Estradiolum/Norethisteroni acetas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Activelle a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Activelle používat
3. Jak se přípravek Activelle používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Activelle uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK ACTIVELLE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Activelle patří do skupiny přípravků hormonální substituční terapie (HST), která se nazývá kontinuální kombinovaná HST. Užívá se každý den bez přerušení.

Přípravek Activelle je předepisován ke zmírnění nepříjemných příznaků jako jsou návaly horka, noční pocení a suchost pochvy, které se objevují, poté co hladina estrogenu poklesne a menstruace se již nedostavuje (menopauza).

Přípravek Activelle je předepisován ženám, kterým nebyla odebrána děloha a které již nemenstruují déle než jeden rok.

Zkušenosti s léčbou přípravkem Activelle u žen starších 65 let jsou omezené.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK ACTIVELLE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Activelle

Jestliže se na vás vztahuje některý z níže uvedených bodů, **oznamte to vašemu lékaři**. Nezačínajte léčbu přípravkem Activelle:

- jestliže jste **alergická** (přecitlivělá) na estradiol, norethisteron-acetát nebo kteroukoli další složku přípravku Activelle (viz přehled v bodě 6, "*Další informace*")
- jestliže je u vás zjištěna **rakovina prsu**, prodělala jste ji nebo je u vás na takovýto estrogeně podmíněný nádor podezření
- jestliže je u vás zjištěna **rakovina děložní sliznice** (endometria) nebo je-li u vás na tento estrogeně podmíněný nádor podezření
- jestliže trpíte **vaginálním krvácením**, u něhož váš lékař nezjistil příčinu
- jestliže je u vás zjištěn stav nazývaný **hyperplazie endometria** (nadměrný růst děložní sliznice), který není léčen

- jestliže u vás dochází ke tvorbě **krevních sraženin** (např. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie) nebo jste je prodělali bez zjevné příčiny, například v souvislosti s operací nebo těhotenstvím
- jestliže jste v nedávné době prodělali **infarkt, cévní mozkovou příhodu** nebo máte **anginu pectoris**
- jestliže trpíte nebo jste trpěla **onemocněním jater** a vaše jaterní testy se neupravily k normálu
- jestliže trpíte **porfyrií** (enzymatická porucha jater).

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Activelle je zapotřebí

Informujte lékaře, jste-li postižena dále uvedenými stavy nebo jestliže se u vás takové stavy vyskytly již dříve. Váš lékař může vaši léčbu bedlivěji sledovat. Tyto stavy se mohou ve vzácných případech během léčby přípravkem Activelle projevit znovu nebo se mohou zhoršit:

- máte-li **onemocnění ovlivňující děložní sliznici** jako jsou myomy (nezhoubné nádory tkáně), endometrióza (výskyt děložní sliznice mimo dělohu) nebo jestliže jste trpěla hyperplasií endometria (nadměrným růstem děložní sliznice)
- máte-li v **anamnéze uváděné krevní sraženiny** (trombóza) nebo rizikové faktory podmiňující vznik krevních sraženin (tyto rizikové faktory a příznaky krevních sraženin jsou uvedeny v bodě 4, „*Další nežádoucí účinky kombinované HST*“)
- **měl-li někdo z vašich blízkých příbuzných rakovinu prsu** nebo jiné typy rakoviny podmíněné estrogeny (rakovina endometria)
- máte-li **vysoký krevní tlak**
- máte-li **jaterní poruchy**, jako je adenom jater (nezhoubný nádor)
- máte-li **onemocnění ledvin** nebo **srdce**
- máte-li **diabetes** nebo **žlučové kameny**
- máte-li **epilepsii** nebo **astma**
- máte-li **migrény** nebo **těžké bolesti hlavy**
- máte-li **systémový lupus erythematodes (SLE, autoimunitní onemocnění pojiva, které může postihnout mnohé orgánové systémy)**
- máte-li **vysoké hladiny tuku v krvi** (hypertriglyceridemie)
- máte-li **otosklerózu** (ztráta sluchu někdy spojená s těhotenstvím).

Lékařské vyšetření

Před zahájením léčby přípravkem Activelle vás lékař seznámí s riziky a přínosy léčby (viz bod 4, „*Další nežádoucí účinky kombinované HST*“). Před začátkem léčby a poté pravidelně během ní váš lékař bude posuzovat, zda je přípravek Activelle pro vás vhodnou léčbou.

Lékař vás bude informovat, jak často byste měla podstupovat pravidelná lékařská vyšetření, přičemž při tom vezme v úvahu váš celkový zdravotní stav.

Vyskytlo-li se u vašich blízkých příbuzných (matka, sestra, obě babičky) závažné onemocnění, např. krevní sraženiny nebo rakovina prsu, můžete být i vy vystavena vyššímu riziku. Proto byste měla lékaře vždy informovat o závažných onemocněních vašich příbuzných a rovněž byste měla lékaři říci o všech změnách prsů, které můžete zaznamenat.

Kromě pravidelných prohlídek u vašeho lékaře nezapomínejte:

- Pravidelně **si vyšetřovat prsy**, zda nedošlo ke změnám jako jsou vznik dolíčků nebo jamek v kůži, změny na bradavkách nebo jakékoliv zatvrdliny, které vidíte či cítíte
- Pravidelně podstupovat **screeningová vyšetření (mamografie) a cervikální test**

Máte-li podstoupit vyšetření krve, oznamte lékaři, že užíváte přípravek Activelle, protože estrogen může výsledky některých vyšetření ovlivnit.

Plánujete-li podstoupit operaci, informujte, svého lékaře. Možná bude třeba přestat užívat tento přípravek čtyři až šest týdnů před operací, aby se snížilo riziko vzniku krevních sraženin. Lékař vám oznámí, kdy budete moci léčbu opět zahájit.

Důvody vysazení přípravku Activelle

Budete-li postižena kterýmkoli z následujících stavů, přestaňte přípravek Activelle užívat a okamžitě kontaktujte svého lékaře:

- Postihne-li vás vůbec poprvé **bolest hlavy typu migrény**
- Vyskytne-li se u vás **žluté zbarvení kůže nebo očí** (*žloutenka*) nebo jiná jaterní onemocnění
- Dojde-li u vás během léčby přípravkem Activelle ke **zvýšení krevního tlaku**
- **Otěhotníte-li**
- **Nastane-li u vás některý ze stavů uvedených v bodě 2, „Neužívejte přípravek Activelle“.**

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou snižovat účinek přípravku Activelle:

- Léky používané k léčbě **epilepsie** (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin)
- Léky používané k léčbě **tuberkulózy** (např. rifampicin, rifabutin)
- Léky používané k léčbě **HIV infekcí** (např. nevirapin, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- Bylinné přípravky obsahující **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*)

Jiné léčivé přípravky mohou zvyšovat účinek přípravku Activelle:

- Přípravky obsahující **ketokonazol** (fungicidní látka)

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užívala v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, o bylinných přípravcích či o ostatních přírodních přípravcích.

Používání přípravku Activelle s jídlem a pitím

Tablety lze užívat jak během jídla a pití, tak i mimo něj.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Activelle, jste-li těhotná nebo jestliže kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Activelle nemá vliv na obsluhu strojů nebo na schopnost řídit bezpečně dopravní prostředek.

Důležité informace o některých složkách přípravku Activelle:

Activelle obsahuje laktózu. Pokud se u vás projeví nesnášenlivost na některé typy cukrů, poraďte se před použitím přípravku Activelle se svým lékařem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK ACTIVELLE UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Activelle přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívejte jednu tabletu denně, a to každý den přibližně ve stejnou dobu.

Tabletu zapijte sklenicí vody

Užívejte tabletu každý den bez přerušení. Jakmile využíváte všech 28 tablet kalendářového balení, pokračujte s léčbou tabletami z dalšího kalendářového balení.

Pro správné použití kalendářového balení čtěte „NÁVOD PRO POUŽITÍ“ na konci příbalové informace.

Léčbu přípravkem Activelle můžete začít kterýkoli vhodný den. Přecházíte-li však z léčby hormonální substituční terapií, při níž máte každý měsíc krvácení, začněte léčbu přípravkem Activelle hned po skončení krvácení.

Lékař by vám měl předepsat nejnižší účinnou dávku, která zmírní vaše symptomy, a to po co možná nejkratší dobu. Jestliže po 3 měsících léčby nepocítíte zmírnění symptomů, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste užila více přípravku Activelle, než jste měla

Jestliže jste užila více přípravku Activelle, než jste měla, nebo pokud například dítě náhodně užije přípravek Activelle, obraťte se na svého lékaře nebo na nemocnici, aby mohlo být posouzeno riziko a mohla vám být poskytnuta rada. Předávkování přípravkem Activelle můžete způsobit pocit nevolnosti nebo zvracení.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Activelle

Pokud jste si zapomněla vzít tabletu v obvyklou dobu, užijte ji během dalších 12 hodin. Pokud již uběhlo víc než 12 hodin, pokračujte s léčbou druhý den jako normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnila dávku vynechanou. Pokud vám nebyla odstraněna děloha, může opomenutí dávky zvýšit pravděpodobnost výskytu krvácení a špinění.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Activelle

Chcete-li léčbu přípravkem Activelle ukončit, promluvte si o svém rozhodnutí nejprve se svým lékařem. Vysvětlí vám účinky ukončení léčby a seznámí vás s dalšími možnostmi.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Activelle nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Krvácení během užívání přípravku Activelle

Activelle nepůsobí pravidelné měsíční krvácení, ale na začátku léčby se u mnohých žen objeví lehké vaginální krvácení nebo špinění.

Pokud se u vás objeví krvácení nebo špinění, není to obvykle důvod k obavám, zvláště pak během několika prvních měsíců užívání HST.

Nicméně kontaktujte lékaře co nejdříve, jestliže:

- krvácení trvá déle než jen několik prvních měsíců
- se krvácení objeví až po určité době užívání HST
- krvácení pokračuje i poté, co byla léčba HST ukončena.

Lékař se může během pravidelných kontrol zajímat o to, zda se u vás během léčby přípravkem Activelle objevilo vaginální krvácení. Může být proto užitečné, pokud si jakékoliv krvácení budete zaznamenávat do diáře.

Počet výskytů níže uvedených možných nežádoucích účinků je definován jako:

Velmi časté (projeví se u více než 1 ženy z 10)

Časté (projeví se u 1 až 10 žen ze 100)

Méně časté (projeví se u 1 až 10 žen z 1 000)

Vzácné (projeví se u 1 až 10 žen z 10 000)

Velmi vzácné (projeví se u méně než 1 ženy z 10 000)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté nežádoucí účinky

- Vaginální krvácení

Časté nežádoucí účinky

- Plísňové infekce pohlavního ústrojí nebo záněty pochvy
- Nadměrný růst děložní sliznice (hyperplazie endometria)

- Pocity na zvracení
- Bolest břicha (žaludku)
- Bolest zad nebo šíje
- Bolest v pažích nebo nohách
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky

- Alergické reakce (přecitlivělost)
- Deprese nebo zhoršení existující deprese
- Nervozita
- Závratě
- Migréna (viz bod 2 *Důvody vysazení přípravku Activelle*)
- Bolestivost prsů nebo diskomfort v oblasti prsů
- Nadýmání nebo břišní diskomfort (diskomfort žaludku)
- Zvyšování tělesné hmotnosti způsobené retencí tekutin
- Otoky paží nebo nohou (periferní edém)
- Křeče v nohou
- Pálení žáhy (dyspepsie)
- Akné
- Vypadávání vlasů
- Svědění nebo kopřivka

Další nežádoucí účinky kombinované HST

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po použití přípravků obsahujících estrogen/progestagen.

Nadměrný růst děložní sliznice (hyperplazie endometria) a rakovina děložní sliznice (rakovina endometria)

U žen s intaktní dělohou roste riziko nadměrného růstu děložní sliznice (endometriální hyperplazie)

Užívání samotných estrogenů po delší dobu také zvyšuje riziko rakoviny děložní sliznice (rakovina endometria). Přidání takového typu progestagenu, který je obsažen v přípravku Activelle, výrazně toto vyšší riziko snižuje.

Rakovina prsu

Riziku vzniku rakoviny prsu je vystavena každá žena bez ohledu na to, zda užívá hormonální substituční terapii, či nikoli. U žen, jež užívají HST déle než 5 let, se ve srovnání s ženami stejného věku, které hormonální substituční terapii nikdy neužívaly, uvedené riziko poněkud zvyšuje. Toto riziko se zvyšuje spolu s dobou užívání HST, ale vrací se k normálu během několika (nejčastěji pěti) let po vysazení HST. Riziko se zdá být vyšší u žen užívajících přípravky obsahující estrogen v kombinaci s progestagenem ve srovnání s užíváním estrogenu samotného.

Aby bylo možno odhalit nádor prsu co možná nejdříve, je důležité, abyste si pravidelně kontrolovala prsy a jakékoli změny oznámila lékaři. Rovněž byste měla pravidelně podstupovat lékařské vyšetření, včetně mamografie. Máte-li obavy z rizika vzniku rakoviny prsu, promluvte si o rizicích a přínosech léčby hormonální substituční terapií se svým lékařem.

Krevní sraženiny v hlubokých žilách

U všech žen existuje určitá možnost vzniku krevní sraženiny bez ohledu na to, zda hormonální substituční terapii užívají či nikoli.

HST může zvyšovat riziko krevních sraženin v žilách 2-3krát, a to zvláště v prvním roce léčby.

Tyto stavy nejsou vždy vážné, ale mohou vyžadovat léčbu.

Pravděpodobnost, že se u vás vyskytne krevní sraženina je vyšší:

- pokud máte výraznou nadváhu
- pokud se u vás vyskytly problémy s krevními sraženinami již dříve nebo pokud problém s krevní sraženinou vyžadoval léčbu přípravky na ředění krve (např. warfarin)
- pokud se u někoho z vašich blízkých příbuzných vyskytly problémy s krevními sraženinami
- pokud jste prodělala samovolný potrat
- pokud jste po delší dobu upoutána na lůžko kvůli operaci, zranění či onemocnění

- pokud trpíte-li stavem známým jako systémový lupus erythematosus (SLE, **autoimunitní onemocnění pojiva, které může postihnout mnohé orgánové systémy**)

O krevní sraženinu se může jednat, pokud se u vás vyskytnou tyto stavy:

- bolestivý otok nohy
- prudká bolest na prsou
- dýchací obtíže

Obraťte se na svého lékaře, jakmile to bude možné. Přestaňte HST užívat, pokud vám to lékař opět nedovolí.

Onemocnění srdce

Jestliže jste někdy měla anginu pectoris nebo infarkt, měla byste si promluvit o možných rizicích a přínosech užívání hormonální substituční terapie se svým lékařem.

Neexistuje důkaz o příznivém účinku HST na riziko kardiovaskulárního onemocnění v menopauze. Výsledky dvou klinických studií ukázaly, že ženy užívající odlišný typ estrogen/progestagenové kombinace, než je obsažen v přípravku ActiVelle, měly v prvním roce užívání lehce zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění.

Pro další přípravky HST poskytují studie pouze omezená data, zkoumající jejich vliv na riziko kardiovaskulárního onemocnění.

Cévní mozková příhoda

Pokud užíváte HST, riziko postižení cévní mozkovou příhodou se mírně zvyšuje.

Další faktory rovněž zvyšující riziko postižení cévní mozkovou příhodou jsou:

- přibývajícím věkem
- vysokým krevním tlakem
- kouřením
- nadměrným pitím alkoholu
- nepravidelným srdečním rytmem

Pokud se u vás vyskytnou:

- neobjasněné bolesti hlavy typu migrén s poruchami vidění nebo bez,

obraťte se na svého lékaře, jakmile to bude možné. Přestaňte HST užívat, pokud vám to lékař opět nedovolí.

Rakovina vaječníků

Z klinických studií vyplývají poznatky svědčící o tom, že u žen, které užívají po dobu delší než 5 let hormonální substituční terapii založenou pouze na bázi estrogenu a jimž byla odstraněna děloha, může být riziko vzniku rakoviny vaječníků o něco vyšší. Není zatím známo, zda jiné typy HST zvyšují riziko stejným způsobem.

Demence

Neexistují žádné poznatky o tom, že hormonální substituční terapie zlepšuje paměť, schopnost učit se či schopnost úsudku (tzv. kognitivní funkce). Z klinických studií je však známo, že u žen starších 65 let, které začaly užívat přípravky s kombinací estrogen/progestagenu odlišnou od přípravku ActiVelle, existuje zvýšené riziko demence. Není známo, zda lze tyto závěry aplikovat také na ženy, začínající léčbu dříve než ve věku 65 let a na ženy užívající jiné přípravky HST.

Onemocnění žlučníku

Po estrogen/progestagenové léčbě byla hlášena onemocnění žlučníku.

Kožní projevy

Hnědé pigmentové skvrny v obličeji, zarudnutí kůže včetně zánětů rukou nebo nohou (multiformní erytém) v podobě bulózní nebo modřinám podobné vyrážky

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK ACTIVELLE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Activelle nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za „Použitelné do.“ Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před chladem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Activelle obsahuje

- Léčivými látkami jsou estradiolum a norethisteroni acetat. Jedna tableta obsahuje estradiolum 0,5 mg (jako Estradiolum hemihydricum) a Norethisteroni acetat 0,1 mg.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, hypromelosa, magnesium-stearát, hypromelosa, triacetin a mastek.

Jak přípravek Activelle vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou bílé, kulaté o průměru 6 mm. Na jedné straně tablet je vyraženo NOVO 291 a na druhé straně je vyraženo logo firmy Novo Nordisk (býk Apis).

Velikosti balení.:

28 potahovaných tablet

3 x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je registrován v členských státech EHP pod následujícími názvy:

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

Belgie - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulharsko - Noviana™ филмирани таблетки

Česká republika - Noviana potahované tablety

Dánsko - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

Estonsko - Activelle *low* 0,5 mg/0,1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Finsko - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

Francie - Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé

Německo - Noviana

Maďarsko - Noviana filmtabletta

Island - Activelle® *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets” filmuhúðaðar töflur

Irsko - Activelle *low* 0.5 mg/0.1 mg film-coated tablets

Itálie - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
Lotyšsko - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
Litva- Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
Lucembursko - Activelle minor comprimés pelliculés
Holandsko - Activelle filmomhulde tabletten
Norsko - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Portugalsko - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película"
Rumunsko - Noviana comprimate filmate
Slovinsko - Noviana™ filmsko obložene tablete
Slovensko- Noviana filmom obalené tablety
Španělsko - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Švédsko - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Velká Británie - Noviana film-coated tablets

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena v

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách {členského státu/
název národní agentury}

NÁVOD PRO POUŽITÍ

Návod k použití kalendářového balení

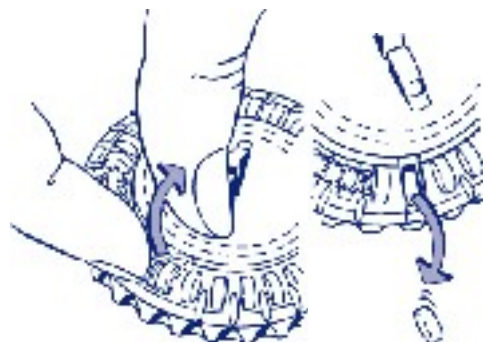
1. Nastavení otočného lékového kalendáře

Otočte vnitřní disk tak, aby den v týdnu, směřoval proti plastovému jazýčku.



2. Jak si vezmete první tabletu

Odlomte plastový jazýček a vyjměte první tabletu.



3. Otočte víčkem každý den

Další den jednoduše posuňte průhledné víčko o jednu pozici ve směru hodinových ručiček, jak znázorňuje šipka. Vyjměte další tabletu. Nezapomeňte: užívejte pouze jednu tabletu jedenkrát denně. *Průhledným víčkem lze pootočit teprve, když vyjmete tabletu, která je v otevřeném okénku.*

