

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΜΠΟΡΙΚΩΝ ΟΝΟΜΑΤΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ,
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΑΙΤΟΥΝΤΩΝ/ΚΑΤΟΧΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΙΣ ΧΩΡΕΣ ΜΕΛΗ**

<u>Χώρα - Μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Εμπορική ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεκτική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Αυστρία	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Βέλγιο	Activelle minor comprimés pelliculés	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Eviana филмирани таблетки	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Τσεχίας		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana potahované tablety	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Δανία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle low filmovertrukne tabletter	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Εσθονία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Φιλανδία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση

<u>Χώρα - Μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Εμπορική ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεκτική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
		Δανία				
Γαλλία		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Γαλλία	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Γερμανία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana filmtabletta	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle Tablets	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ιταλία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Λετονία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana 0,5 mg/0,1 mg arvalkotās tabletes	Οιστραδιόλη (ως ημιυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση

<u>Χώρα - Μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Εμπορική ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεκτική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λιθουανία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Βέλγιο	Activelle comprimés pelliculés	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Ολλανδία	Activelle filmomhulde tabletten	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Δανία	Activelle	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ρουμανία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana comprimata filmate	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Δημοκρατία της Σλοβακίας		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση

<u>Χώρα - Μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Εμπορική ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεκτική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σλοβενία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Noviana filmsko obložene tablete	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ισπανία		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Δανία		Activelle	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Ηνωμένο Βασίλειο	Noviana film-coated tablets	Οιστραδιόλη (ως ημυδρική) 0.5 mg + Οξική νορεθιστερόνη 0.1 mg	Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΩΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΕ ΑΠΟ ΤΗΝ
ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ACTIVELLE ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΩΝ ΕΜΠΟΡΙΚΩΝ ΟΝΟΜΑΤΩΝ (ΒΛΕΠΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Activelle 0.5 mg/0.1 mg αποτελεί ένα προϊόν για συνεχόμενη συνδυαστική θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης (ΘΟΑ) που περιέχει 0.5 mg εστραδιόλης (E2) και 0.1 mg οξικής νορεθιστερόνης (NETA). Προορίζεται για χορήγηση άπαξ ημερησίως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με άθικτη μήτρα. Είναι λιγότερο ισχυρό και έχει μικρότερη αναλογία οιστρογόνου/προγεστερόνης σε σύγκριση με το ήδη εγκεκριμένο Activelle, το οποίο περιέχει 1 mg E2 και 0.5 mg NETA.

Η αναφορά κατά το άρθρο 29, παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK κοινοποιήθηκε στο CHMP στις 3 Μαρτίου 2008, καθώς η Γερμανία και η Γαλλία δεν αποδέχθηκαν το σκεύασμα. Και οι δύο θεώρησαν ότι η ασφάλεια του Activelle 0.5 mg/0.1 mg στο ενδομήτριο δεν είχε αποδειχθεί επαρκώς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του CHMP για τα προϊόντα ΘΟΑ (EMEA/CHMP/021/97 εκδ. 1). Ένας κατάλογος ερωτήσεων που καλύπτουν τα υπό εξέταση ζητήματα στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας έλαβε την τελική του μορφή στις 19 Μαρτίου 2008. Τα δύο ζητήματα που συζητήθηκαν ήταν τα ακόλουθα:

Ενδομητριάκη Ασφάλεια

Ζητήθηκε από τον αιτούντα (ΜΑΗ) να αποδείξει την ενδομητριάκη ασφάλεια του Activelle 0.5mg/0.1mg για τους ακόλουθους λόγους:

- Τα δεδομένα ενδομητριάκης ασφαλείας δεν συνάδουν με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές περί κλινικής εξέτασης των φαρμακευτικών προϊόντων για θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας οιστρογόνου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (EMEA/CHMP/021/97 εκδ. 1).
- Τα δεδομένα ενδομητριάκης ασφαλείας εξάχθηκαν συμπερασματικά από έναν άλλο συνδυασμό που περιέχει 1.0 mg εστραδιόλης και 0.1 mg οξικής νορεθιστερόνης (NETA). Στη μελέτη αυτή, το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης 95% των περιπτώσεων ενδομητριάκης υπερπλασίας ήταν υψηλότερο από το ανώτατο όριο του 2% και για το λόγο αυτό δεν θεωρείται αποδεκτό.
- Η ενδομητριάκη ασφάλεια του συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστερόνης για τη νέα αναλογία 0.5mg/0.1mg δεν μπορεί να εξαχθεί συμπερασματικά από την ήδη εγκεκριμένη δόση του Activelle, που περιέχει 1.0 mg εστραδιόλης και 0.5 mg οξικής νορεθιστερόνης (NETA). Στην ήδη εγκεκριμένη δόση του Activelle, η αναλογία NETA προς E2 είναι 1:2 ενώ η ίδια αναλογία είναι 1:5 για τη νέα μορφή του Activelle.

Περίληψη της γνωμοδότησης του CHMP

Το Activelle 0.5 mg/0.1 mg αποτελεί ένα προϊόν για συνεχόμενη συνδυαστική ΘΟΑ που περιέχει τη μισή δόση εστραδιόλης (E2) και το ένα πέμπτο της δόσης οξικής νορεθιστερόνης (NETA) που περιέχεται στον γνωστό προκαθορισμένο συνδυασμό Activelle (E2 1 mg/NETA 0.5 mg). Αυτό σημαίνει ότι οι δόσεις E2 και NETA έχουν μειωθεί κατά 50% και 80% αντιστοίχως. Έτσι, το νέο αυτό προϊόν περιέχει μία γνωστή προγεστερόνη σε χαμηλότερη δόση από τη γνωστή δόση που διατίθεται εμπορικά και μια νέα αναλογία οιστρογόνου/προγεστερόνης (1:5 έναντι 1:2).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές περί κλινικής εξέτασης των φαρμακευτικών προϊόντων για θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας οιστρογόνου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (EMEA/CHMP/021/97 εκδ. 1), η ενδομητριάκη ασφάλεια πρέπει να αποδεικνύεται πέραν πάσης αμφιβολίας πριν την έγκριση. Η οδηγία αναφέρει ότι για κάθε νέο συνδυασμό οιστρογόνου/προγεστερόνης (π.χ. νέο δοσολογικό σχήμα ή νέα περιεκτικότητα δραστικής ουσίας), ή για

κάθε νέα προγεστερόνη σε έναν καθιερωμένο συνδυασμό, απαιτούνται ενδομητριάκα δεδομένα, με την εξαίρεση γνωστών προγεστερονών, με την ίδια οδό χορήγησης και την ίδια δόση προγεστερόνης με ένα γνωστό καθορισμένο συνδυασμό με οιστρογόνο, όπου τα δεδομένα ενδομητριάκας ασφαλείας μπορούν να εξαχθούν συμπερασματικά από τον καθορισμένο συνδυασμό, αν η έκθεση σε οιστρογόνο είναι ίδια ή μικρότερη.

Σύμφωνα με τη σύσταση αυτή, ο αιτών παρουσίασε δεδομένα από μία δοκιμή (KLIM/PD/7/USA), η οποία μελέτησε την ενδομητριάκα ασφάλεια του συνδυασμού 1 mg E2 και 0.1 mg NETA. Ορισμένα μέλη του CHMP ωστόσο επισήμαναν ότι η δοκιμή απέτυχε να αποδείξει την ενδομητριάκα ασφάλεια του συνδυασμού 1 mg E2 και 0.1 mg NETA, καθώς το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης 95% για την παρατηρούμενη συχνότητα ενδομητριάκας υπερπλασίας ήταν 2.90% και άρα υπερέβαινε το αποδεκτό όριο του 2%.

- Τα ομαδοποιημένα δεδομένα από διάφορους προσφάτως εγκριθέντες διαδοχικούς και συνεχόμενους συνδυασμούς οιστρογόνου/προγεστερόνης για ΘΟΑ στην Ευρώπη δείχνουν συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας ή άλλων σοβαρότερων ενδομητριάκων προβλημάτων γύρω στο 0.26% κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας, πολύ κάτω δηλαδή από το ποσοστό εμφάνισης υπερπλασίας 0.80% που παρατηρήθηκε στη δοκιμή KLIM/PD/7/USA. Ένας νέος συνδυασμός δεν πρέπει να οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά υπερπλασίας σε σύγκριση με προσφάτως εγκριθέντες συνδυασμούς.
- Η αναλογία υπερπλασίας ενδομητρίου (71%) ήταν μεγαλύτερη, ενώ αντίθετα η αναλογία ατροφικού ενδομητρίου (19%) ήταν μικρότερη από το αναμενόμενο για τους συνδυασμούς συνεχούς χορήγησης. Επιπλέον, ένα ενδομητριάκο δείγμα που ελήφθη από μία γυναίκα που λάμβανε συνδυασμό E2 1 mg/NETA 0.1 mg αξιολογήθηκε ως έχον «υπερπλαστική διαταραχή». Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή οδηγία, οι ενδομητριάκες βιοψίες θα πρέπει να ταξινομούνται, με βάση τυποποιημένα κριτήρια, στις γενικές κατηγορίες ατροφικού, πολλαπλασιαστικού, εκκριτικού, μη άτυπου υπερπλαστικού, άτυπου υπερπλαστικού, καρκινικού κτλ ενδομητρίου. Η κατηγορία «υπερπλαστικής διαταραχής» που χρησιμοποιείται στη μελέτη KLIM/PD/7/USA δεν είναι σαφώς καθορισμένη και συνήθως δεν αναγνωρίζεται. Αντιστοιχεί σε μη φυσιολογικό ενδομήτριο και η διαφοροποίηση του από το υπερπλαστικό ενδομήτριο δεν είναι σαφής.
- Για τον υπολογισμό της συχνότητας εμφάνισης υπερπλασίας του ενδομητρίου και του διαστήματος εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης 95%, σε περίπτωση που ο ιστός που λαμβάνεται κατά τη βιοψία δεν επαρκεί και για πάχος ενδομητρίου ≥ 5 mm, είτε θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η βιοψία είτε να αποκλείεται η ασθενής από τον υπολογισμό. Στην παρούσα μελέτη, 7 δείγματα είχαν ανεπαρκή ιστό και πάχος ενδομητρίου > 4 mm (το οριακό πάχος ενδομητρίου ήταν 4 mm). Ως εκ τούτου, τα 7 αυτά δείγματα θα έπρεπε να είχαν αποκλειστεί από τον τελικό υπολογισμό.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, ορισμένα μέλη του CHMP θεώρησαν ότι η ενδομητριάκα ασφάλεια του Activelle 0.5 mg/0.1 mg δεν μπορούσε να υποστηριχτεί από τη δοκιμή KLIM/PD/7/USA.

Η πλειοψηφία των μελών του CHMP ωστόσο αποδέχτηκε την προσέγγιση του αιτούντα/ΜΑΗ, που επιδιώκει να παράσχει εναλλακτική λύση με πολύ χαμηλές δόσεις συνδυαστικής συνεχούς ΘΟΑ. Δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τις αρνητικές επιπτώσεις της συνδυαστικής ΘΟΑ όσον αφορά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και καρδιαγγειακών επιπλοκών, η γενική σύσταση για τη ΘΟΑ είναι να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία γυναικών με σοβαρά συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους.

Η πλειοψηφία των μελών του CHMP θεώρησε ότι ο αιτών/ΜΑΗ δικαιολόγησε επαρκώς γιατί δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη βιοψίας ενδομητρίου για τη συγκεκριμένη δόση, σε αντίθεση με το Activelle 0,5mg/0,1mg. Με βάση διάφορες άλλες μελέτες άλλων δοσολογικών σχημάτων 1) μονού οιστρογόνου, 2) διαδοχικών συνδυασμών οιστρογόνου-προγεστερόνης και 3) συνεχών συνδυασμών οιστρογόνου-

προγεστερόνης, το CHMP θεώρησε λογικό και επιστημονικώς αποδεκτό να εξαχθεί συμπερασματικά ότι η χαμηλή αυτή δόση συνεχούς συνδυασμού οιστρογόνου-προγεστερόνης θα οδηγούσε σε σημαντικώς χαμηλότερα ποσοστά υπερπλασίας του ενδομητρίου από ότι συνδυασμοί που περιέχουν διπλάσια δόση οιστρογόνου.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση 30 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η θεραπεία με μεσαίες ή υψηλές δόσεις μονού οιστρογόνου σχετιζόταν με σημαντικώς αυξημένα ποσοστά υπερπλασίας του ενδομητρίου, με τα επίπεδα της να αυξάνονται με την παράταση της θεραπείας (Lethaby et al. Βάση δεδομένων Συστηματικών Ανασκοπήσεων Cochrane 2004;3). Στην ανασκόπηση αυτή, η προσθήκη συνεχούς θεραπείας με προγεστερόνη ήταν πιο αποτελεσματική από ότι η διαδοχική θεραπεία στη μείωση του κινδύνου υπερπλασίας του ενδομητρίου σε παρατεταμένα διαστήματα θεραπείας. Υπήρχαν ενδείξεις υψηλότερης εμφάνισης υπερπλασίας κατά την τριμηνιαία χορήγηση προγεστερόνης σε σύγκριση με τη διαδοχική χορήγηση προγεστερόνης ανά μήνα. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά υπερπλασίας του ενδομητρίου ανάμεσα στους συνδυασμούς οιστρογόνου-προγεστερόνης για συνεχή χορήγηση και την ομάδα ελέγχου, μετά από 12 και 24 μήνες. Έτσι, η συστηματική αυτή ανασκόπηση υποστηρίζει ότι ένα δοσολογικό σχήμα συνεχούς συνδυαστικής χορήγησης, όπως το Activelle 0,5mg/0,1mg, θα μπορούσε να προσφέρει επαρκή προστασία του ενδομητρίου.

Επιπρόσθετα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των προϊόντων συνεχόμενης συνδυαστικής χορήγησης οιστρογόνου-προγεστερόνης στην υπερπλασία του ενδομητρίου

Ζητήθηκε από τον αιτούντα να παρουσιάσει επιπλέον δεδομένα, από κλινικές και παρατηρητικές μελέτες, ως προς τη σχέση των επιδράσεων των προϊόντων συνεχούς χορήγησης οιστρογόνου-προγεστερόνης με την υπερπλασία του ενδομητρίου και τον καρκίνο του ενδομητρίου.

Περίληψη της γνωμοδότησης του CHMP

Το CHMP έλαβε γνώση των εξής επιχειρημάτων του αιτούντος υπέρ της ενδομητριακής ασφάλειας του Activelle 0.5 mg/0.1 mg:

- α. Η πολλαπλασιαστική επίδραση του μονού οιστρογόνου στο ενδομήτριο είναι δόσοεξαρτώμενη.
- β. Η πολλαπλασιαστική αυτή επίδραση του μονού οιστρογόνου στο ενδομήτριο είναι χρονοεξαρτώμενη, ειδικά σε υψηλές δόσεις οιστρογόνων.
- γ. Η συνεχής συνδυαστική θεραπεία για μεγάλα χρονικά διαστήματα έχει μεγαλύτερο προστατευτικό αποτέλεσμα από την διαδοχική θεραπεία στην πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου και του καρκίνου του ενδομητρίου.

α. Δόσοεξαρτώμενη φύση της πολλαπλασιαστικής επίδρασης του μονού οιστρογόνου

Η δόσοεξαρτώμενη φύση της πολλαπλασιαστικής επίδρασης του μονού οιστρογόνου στο ενδομήτριο ορίστηκε με τη χρήση δεδομένων από τη δοκιμή KLIM/PD/11/USA για το E2 (0.5 mg και 1 mg) και από τους Pickar et al για συζευγμένα οιστρογόνα θηλέων αλόγων (CEE, 0.3 έως 0.625 mg).

- Μελέτη KLIM/PD/11/USA:

Η μελέτη απέδιδε έμφαση στην πρόληψη της οστεοπόρωσης, αλλά αξιολόγησε και την ενδομητριακή ασφάλεια της χορήγησης επί δύο έτη μονού E2 σε δόσεις 0.5 mg και 1 mg. Πρέπει να σημειωθεί ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν πολύ μικρό (22 έως 29 γυναίκες), ενώ δεν έχουν δηλωθεί διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για την επίπτωση υπερπλασίας. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο έλεγχος του ενδομητριακού πάχους με χρήση πυελικού υπερηχογραφήματος εμφάνισε σημαντική αύξηση, ακόμα και με 0.5 mg E2, η οποία δεν έχει δηλωθεί στην ομάδα ελέγχου. Έτσι, παρά τη δόσοεξαρτώμενη

αύξηση της επίπτωσης της υπερπλασίας, τα δεδομένα θα πρέπει να θεωρηθούν ανεπαρκή για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων αναφορικά με την ενδομητριακή ασφάλεια της δόσης των 0.5 mg E2.

- Pickar J.H. et al.:

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να καθορίσει την ενδομητριακή ασφάλεια της διητούς θεραπείας με χαμηλές δόσεις CEE (0.3, 0.45 και 0.625 mg). Από τα δεδομένα φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ δόσης και ανταπόκρισης ανάμεσα στη χορήγηση μονών οιστρογόνων και τον κίνδυνο εμφάνισης υπερπλασίας. Όπως και στην δοκιμή KLIM/PD/11/USA, το μέγεθος του δείγματος ενδέχεται να θεωρηθεί πολύ μικρό για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων αναφορικά με την ενδομητριακή ασφάλεια.

Συμπερασματικά, το CHMP συμφώνησε ότι η πολλαπλασιαστική επίδραση των μονών οιστρογόνων στο ενδομήτριο εξαρτάται από τη δόση των οιστρογόνων. Κάποια μέλη του CHMP ωστόσο θεώρησαν ότι ακόμα και αν η παρατηρούμενη επίπτωση υπερπλασίας με τη νέα δόση E2 0.5 mg/NETA 0.1 mg πρέπει να είναι χαμηλότερη από ότι αυτή που παρατηρείται με το συνδυασμό E2 1mg/NETA 0.1mg, δεν έχει ωστόσο αποδειχθεί αδιαμφισβήτητητα ότι θα βρίσκεται εντός του αποδεκτού φάσματος όσον αφορά τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές.

β. Χρονοεξαρτώμενη φύση της πολλαπλασιαστικής επίδρασης του μονού οιστρογόνου

Έχει αποδειχθεί πλήρως ότι η χρήση μονών οιστρογόνων σε γυναίκες με άθικτη μήτρα σχετίζεται με σταδιακά αυξανόμενη εμφάνιση υπερπλασίας όσο παρατείνεται η θεραπεία. Κάποια μέλη του CHMP ωστόσο θεώρησαν ότι τα υποβληθέντα δεδομένα δεν επαρκούν για να αποδείξουν ότι αυτό δεν συμβαίνει με τη χορήγηση 0.5 mg E2. Το μέγεθος του δείγματος της μελέτης KLIM/PD/11/USA μπορεί να θεωρηθεί πολύ μικρό για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων αναφορικά με την ενδομητριακή ασφάλεια της δόσης των 0.5 mg E2, ακόμα και για διητή θεραπεία. Στη μελέτη των Pickar J.H. et al, η σχέση μεταξύ της διάρκειας της θεραπείας και της εμφάνισης της υπερπλασίας παρατηρήθηκαν και για τη χαμηλή δόση των 0.3 mg CEE.

γ. Συνεχής συνδυαστική θεραπεία έναντι διαδοχικής θεραπείας στην πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου και του καρκινώματος

Η ανασκόπηση Cochrane (Lethaby et al 2004) και η ανάλυση των διαθέσιμων παρατηρητικών δεδομένων (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hull 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) υποδηλώνουν ότι η προσθήκη προγεστερόνης επί τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο μειώνει, αλλά δεν μπορεί να μην εξαλείψει πλήρως, την αυξημένη εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου που προκαλείται από τα μονά οιστρογόνα και ότι η συνεχής συνδυαστική θεραπεία ΘΟΑ δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Το CHMP ωστόσο επεσήμανε ότι οι μελετηθείσες δόσεις δεν περιλάμβαναν τα E2 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Η μόνη μελέτη που μελέτησε τη δόση 0.1 mg NETA ήταν η Novo Nordisk KLIM/PD/7/USA, για την οποία ορισμένα μέλη του CHMP διατηρούν επιφυλάξεις. Για το λόγο αυτό, τα δεδομένα για την υψηλότερη δόση του NETA ή άλλων προγεστερονών δεν μπορούν να εξαχθούν συμπερασματικά από τη δόση NETA 0.1 mg.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω επιχειρήματα, τα μέλη του CHMP στην πλειοψηφία τους θεώρησαν ότι τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν αποδεικνύουν πόση σημασία έχει ο τύπος των σχημάτων οιστρογόνων-προγεστερόνης αναφορικά με τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Τα δεδομένα αυτά, μαζί με δεδομένα πάνω στην επίδραση τους στον πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου, βάσιμα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ένα σχήμα συνεχούς συνδυαστικής χορήγησης προστατεύει το ενδομήτριο και από την υπερπλασία και από καρκίνο, ένα προστατευτικό αποτέλεσμα μάλιστα που φαίνεται και σχετικά και σε απόλυτα μεγέθη (δίνει δηλαδή χαμηλότερα επίπεδα κινδύνου και σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν λάβει θεραπεία) και που

φαίνεται να αυξάνεται με τη διάρκεια της χορήγησης. Η παρατήρηση αυτή συνάδει και με τις γνωστές φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της προσθήκης προγεστερονών στο ενδομήτριο, όπως η μείωση των επιπέδων του οιστρογονικού υποδοχέα (ER) και της ενδομητριακής ατροφίας. Με βάση όλα τα παραπάνω δεδομένα, η πλειοψηφία του CHMP κατέληξε ότι το Activelle 0.5 mg εστραδιόλης/0.1 mg NETA είναι ασφαλές όσον αφορά την ενδομητριακή υπερπλασία και τον κίνδυνο νεοπλασματος και ότι προσφέρει μια χρήσιμη εναλλακτική χαμηλής δόσης ΘΟΑ, με θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Λαμβάνοντας υπόψη ότι

- Η ενδομητριακή ασφάλεια του προϊόντος Activelle 0.5 mg εστραδιόλης/0.1 mg NETA υποστηρίζεται επαρκώς από τα παρουσιαζόμενα δεδομένα,
- Στο επίπεδο της ενδομητριακής υπερπλασίας, η δοκιμή με το προϊόν Activelle 0.5 mg εστραδιόλης/0.1 mg NETA υποδεικνύει ικανοποιητικό επίπεδο προστασίας, αν και με ένα ανώτερο όριο εμπιστοσύνης για τα εκτιμώμενα ποσοστά υπερπλασίας που υπερβαίνει τη σύσταση της οδηγίας,
- Ο κίνδυνος υπερπλασίας με το προϊόν Activelle 0.5 mg εστραδιόλης/0.1 mg NETA είναι χαμηλότερος από ότι με το προϊόν Activelle 1 mg εστραδιόλης/0.1 mg NETA, καθώς περιλαμβάνει τη μισή δόση σε σύγκριση με το εμπορικά διαθέσιμο προϊόν ΘΟΑ,
- Η προσθήκη προγεστερόνης επί 12 ημέρες του μηνιαίου κύκλου θεραπείας θεωρείται επαρκής για την προστασία του ενδομητρίου από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερπλασίας (και τελικώς καρκίνου του ενδομητρίου), προστασία δε που αυξάνεται με την παράταση της θεραπείας και με την χρήση συνεχούς συνδυασμού.

Το CHMP συνέστησε την έκδοση Άδειας(ων) Κυκλοφορίας, για την οποία η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, η σήμανση και το φυλλάδιο της συσκευασίας παρουσιάζονται στο Παράρτημα III για το Activelle και τα συνδεδεμένα εμπορικά ονόματα (βλέπε Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Activelle και σχετιζόμενα ονόματα (βλέπε Παράρτημα I) 0,5 mg/0.1 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο [Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρώνετε τοπικά]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει:

Οιστραδιόλη 0,5 mg (ως ημυδρική) και οξική νορεθιστερόνη 0,1 mg.

Έκδοχο: Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει λακτόζη μονοϋδρική 37,5 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, με διάμετρο 6 mm. Τα δισκία είναι χαραγμένα με την ένδειξη «NOVO 291» στη μία πλευρά και τον ταύρο «APIS» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης των συμπτωμάτων που οφείλονται στην ανεπάρκεια οιστρογόνων σε γυναίκες τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηνόπαυση.

Η εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Activelle είναι θεραπεία σταθερού συνδυασμού ορμονικής υποκατάστασης που προορίζεται για χρήση σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα. Ένα δισκίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα καθημερινά χωρίς διακοπή, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για την ελάχιστη δυνατή διάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Η μετάταξη σε σκεύασμα υψηλότερης δοσολογίας, π.χ. δισκία Activelle 1 mg/0.5 mg, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη, αν η ανταπόκριση μετά από τρεις μήνες είναι ανεπαρκής για την ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Σε γυναίκες με αμηνόρροια που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή γυναίκες που μετατάσσονται από θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με άλλο σκεύασμα σταθερού συνδυασμού, η θεραπεία με Activelle μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε ημέρα. Σε γυναίκες που μετατάσσονται από

δοσολογικά σχήματα διαδοχικής χορήγησης, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά το τέλος της αιμορραγίας εκ διακοπής.

Αν η ασθενής έχει ξεχάσει να λάβει ένα δισκίο, το δισκίο θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό εντός των επόμενων δώδεκα ωρών. Αν μια δόση ξεχαστεί, μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας εκ διαφυγής και κηλίδων αίματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Καρκίνος μαστού, υποψία καρκίνου μαστού ή ιστορικό καρκίνου του μαστού
- Οιστρογονοεξαρτώμενοι όγκοι ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά
- Ιστορικό ιδιοπαθούς φλεβικής θρομβοεμβολής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών, πνευμονική εμβολή)
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας, εφ' όσον οι ηπατικές δοκιμασίες δεν είναι φυσιολογικές
- Πορφυρία

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να ξεκινήσει μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν αντιστρόφως την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των πλεονεκτημάτων και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται μόνον εφόσον το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανεισαγωγή της θεραπευτικής αγωγής υποκατάστασης, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η κλινική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της πυέλου και των μαστών) θα πρέπει να έχει αυτό ως γνώμονα, καθώς και τις αντενδείξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά την διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται να διεξάγονται περιοδικοί έλεγχοι, η συχνότητα και η φύση των οποίων προσαρμόζονται στις ατομικές ανάγκες κάθε γυναίκας. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον ιατρό τους ή τη νοσηλεύτρια οποιοσδήποτε αλλαγές παρατηρούν στους μαστούς τους (βλ. ενότητα παρακάτω με τίτλο «Καρκίνος του μαστού»). Η διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τις σύγχρονες και αποδεκτές πρακτικές ανίχνευσης, τροποποιούμενες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες του ατόμου.

Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Αν κάποιες από τις πιο κάτω καταστάσεις υφίστανται, έχουν συμβεί κατά το παρελθόν και/ή έχουν επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι αυτές οι καταστάσεις μπορεί να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Activelle, ειδικότερα:

- Λειομύωμα (ινομώματα μήτρας) ή ενδομητρίωση

- Ιστορικό θρομβοεμβολικών διαταραχών ή παρουσία παραγόντων κινδύνου (βλέπε παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα 1^{ου} βαθμού για καρκίνο του μαστού
- Υπέρταση
- Ηπατικές ανωμαλίες (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακή συμμετοχή
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Αιτίες για την άμεση διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που αποκαλύπτεται μία αντένδειξη (βλ. παράγραφο 4.3) και στις ακόλουθες καταστάσεις:

- Ίκτερος ή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Επανεμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας

Υπερπλασία του ενδομητρίου

Ο κίνδυνος της υπερπλασίας του ενδομητρίου και του καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται ως μονοθεραπεία για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσθήκη ενός προγεσταγόνου για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή μειώνει σημαντικά αυτό τον κίνδυνο.

Αιμορραγία εκ διαφυγής και κηλιδώσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή οι κηλιδώσεις εμφανιστούν μετά από αρκετό χρονικό διάστημα θεραπείας ή εξακολουθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να διερευνηθεί η αιτία, ενδεχομένως και με βιοψία του ενδομητρίου προκειμένου να αποκλειστεί τυχόν κακοήθεια του ενδομητρίου.

Καρκίνος του μαστού

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, η μελέτη Πρωτοβουλίας Υγείας Γυναικών (WHI) και επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της Μελέτης Εκατομμυρίου Γυναικών (MWS) έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα ή συνδυασμούς οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή τιμπολόνης ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για αρκετά χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Για κάθε είδους θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αυτός ο επιπλέον κίνδυνος γίνεται ορατός μέσα σε μερικά μόλις χρόνια λήψης της θεραπείας και αυξάνεται με τη διάρκεια της πρόσληψης, αλλά επανέρχεται στις αρχικές τιμές μέσα σε μερικά (περίπου πέντε) χρόνια μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Στη MWS, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού με συζευγμένα οιστρογόνα ιπείου προέλευσης (CEE) ή οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος με την προσθήκη προγεσταγόνου, είτε διαδοχικά είτε συνεχώς, και ανεξαρτήτως τύπου προγεσταγόνου. Δεν υπήρξε ένδειξη διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ των διαφορετικών οδών χορήγησης.

Στη μελέτη WHI, το σκεύασμα συνεχούς συνδυασμένου συζευγμένου οιστρογόνου ιπείου προέλευσης και medroxyprogesterone acetate (CEE + MPA) που χρησιμοποιήθηκε σχετίστηκε με εμφανίσεις καρκίνου του στήθους, που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες σε μέγεθος και είχαν συχνότερα τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, και ειδικά η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου, ενδέχεται να αυξήσει την πυκνότητα της μαστογραφικής απεικόνισης, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει αντιστρόφως την ακτινολογική ανίχνευση του καρκίνου του μαστού.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συνδέεται με υψηλότερο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών ή πνευμονική εμβολή. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν διπλάσιο έως και τριπλάσιο κίνδυνο για γυναίκες-χρήστριες σε σύγκριση με μη-χρήστριες. Για τις μη-χρήστριες, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων φλεβικής θρομβοεμβολής που θα συμβεί σε μια περίοδο 5 χρόνων είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων φλεβικής θρομβοεμβολής σε μία περίοδο 5 χρόνων θα είναι μεταξύ 2 και 6 (μέσος όρος=4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (μέσος όρος=9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι περισσότερο πιθανή στον πρώτο χρόνο της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, παρά αργότερα.

Στους γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η βαρείας μορφής παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος > 30 kg/m²) και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Δεν υπάρχει συναίνεση για τον πιθανό ρόλο των φλεβικών κινδύνων στη φλεβική θρομβοεμβολή.

Ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής ή γνωστών καταστάσεων θρομβοφιλίας, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αυξήσει αυτό τον κίνδυνο. Το ατομικό ή ισχυρό οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής, ή καθ' ἑξιν αποβολής, θα πρέπει να διερευνάται προκειμένου να αποκλειστεί θρομβοφιλική προδιάθεση. Έως ότου

εκτιμηθούν ενδελεχώς οι θρομβοφιλικό παράγοντες ή αρχίσει η αντιπηκτική θεραπεία, η χορήγηση θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να θεωρείται ότι αντενδείκνυται. Για τις γυναίκες εκείνες που ήδη λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται προσεκτική εξέταση του οφέλους έναντι του κινδύνου από τη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής μπορεί να αυξηθεί παροδικά από παρατεταμένη ακινησία, μείζονα τραυματισμό ή μείζονα χειρουργική επέμβαση. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να δίνεται απόλυτη προσοχή στα προφυλακτικά μέτρα για την πρόληψη της θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση που πρόκειται να ακολουθήσει μακροχρόνια μετεγχειρητική ακινησία, ιδιαίτερα αν πρόκειται για εγχείρηση στη κοιλιακή χώρα ή ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, πρέπει να μελετάται η διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης προσωρινά, αν είναι δυνατόν 4 έως 6 εβδομάδες πριν την επέμβαση. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίσει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Αν αναπτυχθεί φλεβική θρομβοεμβολή μετά την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στις ασθενείς να επικοινωνούν με τον ιατρό τους άμεσα, όταν συνειδητοποιούν εν δυνάμει θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα στο πόδι, αιφνίδιο άλγος στη στήθος, δύσπνοια).

Νόσος στεφανιαίων αρτηριών

Από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν υπάρχουν ενδείξεις καρδιαγγειακού οφέλους από τη χορήγηση συνεχούς σταθερού συνδυασμού συζευγμένων οιστρογόνων και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA). Δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές (WHI και HERS, δηλ. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) έδειξαν πιθανό αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χορήγησης και κανένα συνολικό όφελος. Για άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να εξετάζουν τις επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επομένως, είναι αβέβαιο αν τα ευρήματα αυτά επεκτείνονται και σε άλλα σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μία μεγάλη τυχαιοποιημένα κλινική δοκιμή (δοκιμή WHI) βρήκε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια θεραπείας με σταθερό συνδυασμό συζευγμένων οιστρογόνων και MPA. Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα συμβεί σε μια περίοδο 5 χρόνων είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Εκτιμάται ότι για τις γυναίκες που λαμβάνουν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση=1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση=4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Δεν είναι γνωστό αν ο αυξημένος κίνδυνος επεκτείνεται και σε άλλα σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης.

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5-10 χρόνια) χρήση σκευασμάτων θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες. Δεν είναι βέβαιο αν η μακροχρόνια χρήση συνδυασμένης

θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης συνεπάγεται διαφορετικό κίνδυνο σε σχέση με τα σκευάσματα που περιέχουν μόνο οιστρογόνα.

Άλλες καταστάσεις

Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, συνεπώς ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς αναμένεται αύξηση των επιπέδων των δραστικών συστατικών του Activelle στην κυκλοφορία.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης ή ορμονικής υποκατάστασης, καθώς, με τη θεραπεία με οιστρογόνα στην πάθηση αυτή, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που οδήγησαν σε παγκρεατίτιδα.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη θυροξίνο-δεσμευτική σφαιρίνη (TBG), οδηγώντας σε αύξηση των ολικών θυρεοειδικών ορμονών της κυκλοφορίας, όπως μετράται από το συνδεδεμένο με πρωτεΐνη ιώδιο (PBI), τα επίπεδα T4 (με ανοσολογικό προσδιορισμό στήλης ή ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό) ή τα επίπεδα T3 (με ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό). Η πρόσληψη της T3 από ρητίνη μειώνεται, αντανάκλωντας την αύξηση της TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 μένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στον ορό, π.χ. η σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBC), η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία κορτικοστεροειδών και στεροειδών του φύλου, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερων ή βιολογικά δραστικών ορμονών μένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να αυξηθούν (αγγειοτενσινογόνο/υποδοχέας ρενίνης, α -1-αντιθρυψίνη, και σερουλοπλασμίνη).

Δεν υπάρχουν οριστικές ενδείξεις για τη βελτίωση της νοητικής λειτουργίας. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις από τη δοκιμή WHI για τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν τη χρήση συνεχούς συνδυασμένου CEE και MPA μετά την ηλικία των 65. Δεν είναι γνωστό αν τα ευρήματα αυτά ισχύουν σε νεαρότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Το Activelle περιέχει lactose monohydrate. Οι ασθενείς με οποιαδήποτε από τις παρακάτω σπάνιες κληρονομικές ασθένειες δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο: δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί με τη συγχορήγηση ουσιών που είναι γνωστές ως επαγωγείς ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, ειδικά των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, efavirenz).

Τα ritonavir και nelfinavir, αν και γνωστοί ως ισχυροί αναστολείς, εκδηλώνουν παραδόξως επαγωγικές ιδιότητες όταν χορηγούνται συγχρόνως με στεροειδείς ορμόνες. Τα φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*) μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων και προγεσταγόνων.

Κλινικά, ο αυξημένος μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας και σε αλλαγές στη μορφή των εκ των μήτρας αιμορραγιών.

Τα δραστικά συστατικά που αναστέλλουν τη δράση των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων π.χ. η κετοκοναζόλη, μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των δραστικών συστατικών του Activelle στην κυκλοφορία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Activelle αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αν προκύψει κύηση κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με Activelle, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Τα δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν στο φάρμακο δείχνουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη νορεθιστερόνη στο έμβρυο. Σε δόσεις υψηλότερες από αυτές που φυσιολογικά χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα αντισύλληψης και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρατηρήθηκε αρρενοποίηση των θηλέων εμβρύων.

Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών έως σήμερα που σχετίζονται με την τυχαία έκθεση εμβρύου σε συνδυασμούς οιστρογόνων και προγεσταγόνων δεν δείχνουν τερατογενετική ή εμβρυοτοξική επίδραση.

Γαλουχία

Το Activelle αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια στην κλινική δοκιμή με Activelle ήταν η κολπική αιμορραγία. 11% των γυναικών στο μήνα 1, 15% των γυναικών στο μήνα 4 και 11 % των γυναικών στο τέλος του μήνα 6 ανέφεραν αιμορραγία ή κηλίδες. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που θεραπεύονταν με Activelle σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και οι οποίες κατά γενική παραδοχή πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία, παρουσιάζονται παρακάτω.

Ταξινόμηση οργανικών συστημάτων	Πολύ συχνές >1/10	Συχνές >1/100, <1/10	Ασυνήθεις >1/1,000, <1/100	Σπάνιες >1/10,000, <1/1,000
Φλεγμονές και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπική μυκητίαση, βλ. επίσης «Διαταραχές από το αναπαραγωγικό σύστημα και το μαστό»		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία, βλέπε επίσης «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού»	
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης			Κατακράτηση υγρών, βλέπε επίσης «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της θέσης χορήγησης»	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη ή επιδεινωθείσα κατάθλιψη Νευρικότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Ημικρανία Ζάλη	

Ταξινόμηση οργανικών συστημάτων	Πολύ συχνές >1/10	Συχνές >1/100, <1/10	Ασυνήθεις >1/1,000, <1/100	Σπάνιες >1/10,000, <1/1,000
Γαστρεντερικές διαταραχές		Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Κοιλιακή διάταση Δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνησμός ή κνίδωση Αλωπεκία Ακμή	
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία Πόνος στον αυχένα Πόνος στα άκρα	Μυϊκές κράμπες στα πόδια	
Διαταραχές από το αναπαραγωγικό σύστημα και το μαστό	Κολπική αιμορραγία	Πάχυνση του ενδομητρίου Αιδοιοκολπική μυκητίαση	Πόνος στο στήθος Δυσφορία στο στήθος	
Γενικές διαταραχές και κατάσταση της θέσης χορήγησης			Περιφερικό οίδημα	

Καρκίνος του μαστού:

Σύμφωνα με ενδείξεις από μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, τη Πρωτοβουλία Υγείας Γυναικών (WHI), ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας χρήσης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε χρήστες που λαμβάνουν επί του παρόντος ή λάμβαναν μέχρι πρόσφατα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο, οι εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου από μια επανάλυση των αρχικών δεδομένων 51 επιδημιολογικών μελετών (στις οποίες >80% της χρήσης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ήταν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο) και

από την επιδημιολογική Μελέτη Εκατομμυρίου Γυναικών (MWS) είναι αντίστοιχες σε 1,35 (95%CI 1,21 – 1,49) και 1,30 (95%CI 1,21 – 1,40), αντιστοίχως.

Για τη συνδυασμένη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνου συν προγεσταγόνου, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει συνολικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τα οιστρογόνα ως μονοθεραπεία.

Η MWS ανέφερε ότι, σε σύγκριση με άτομα που δεν έλαβαν ποτέ, η χρήση διαφόρων τύπων συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεσταγόνου σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (RR = 2.00, 95%CI 1.88 – 2.12) σε σύγκριση με τη χρήση οιστρογόνου ως μονοθεραπεία (RR = 1,30, 95%CI 1,21 – 1,40) ή τη χρήση τιμπολόνης (RR=1,45, 95%CI 1,25 – 1,68).

Η δοκιμή WHI ανέφερε εκτίμηση κινδύνου της τάξεως του 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) μετά από 5,6 χρόνια χρήσης συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλους τους χρήστες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ο απόλυτος κίνδυνος, όπως υπολογίστηκε από τις δοκιμές MWS και WHI, παρατίθεται ακολούθως:

Η MWS εκτίμηση, από τη γνωστή μέση επίπτωση καρκίνου του μαστού στις αναπτυγμένες χώρες, είναι ότι:

- Για γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περίπου 32 κάθε 1000 αναμένεται να διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού μεταξύ των ηλικιών 50 και 64 ετών.
- Για κάθε 1000 χρήστριες που λαμβάνουν επί του παρόντος ή λάμβαναν μέχρι πρόσφατα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου θα είναι
 - Για χρήστες θεραπείας υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο
 - Μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1,5) για χρήση διάρκειας 5 ετών
 - Μεταξύ 3 και 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 5) για χρήση διάρκειας 10 ετών.
 - Για χρήστες συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνο συν προγεσταγόνο,
 - Μεταξύ 5 και 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 6) για χρήση διάρκειας 5 ετών
 - Μεταξύ 18 και 20 (βέλτιστη εκτίμηση = 19) για χρήση διάρκειας 10 ετών.

Η δοκιμή WHI εκτίμησε ότι μετά από 5,6 χρόνια παρακολούθησης γυναικών ηλικίας 50 και 79 ετών, 8 επιπλέον περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού οφείλονται στη συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) ανά 10.000 γυναίκες-έτη.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς από τα κλινικά δεδομένα, εκτιμάται ότι:

- Για 1000 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου,
 - Περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού θα διαγιγνώσκονται σε 5 χρόνια.

- Για 1000 γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνου + προγεσταγόνου (CEE + MPA), ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών θα είναι
 - Μεταξύ 0 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) για χρήση διάρκειας 5 ετών.

Ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι γενικά παρόμοιος για τις γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ των ηλικιών 45-65) (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρκίνος του ενδομητρίου:

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα, ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται με την αυξανόμενη διάρκεια χρήσης σκευασμάτων οιστρογόνων μόνο. Σύμφωνα με δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, η βέλτιστη εκτίμηση του κινδύνου για γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, είναι ότι συνολικά σε περίπου 5 γυναίκες στις 1000 αναμένεται να διαγνωστεί καρκίνος του ενδομητρίου κατά την ηλικιακή περίοδο από 50 έως 65 ετών. Ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση του οιστρογόνου, η αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου που αναφέρθηκε μεταξύ χρηστών σκευασμάτων οιστρογόνου μόνο, ποικίλει και μπορεί να είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η προσθήκη προγεσταγόνου στη μονοθεραπεία με οιστρογόνο μειώνει σημαντικά αυτό τον αυξημένο κίνδυνο.

Εμπειρία μετά την εμπορική διάθεση του προϊόντος:

Πέρα από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν παραπάνω, αυτές που ακολουθούν έχουν αναφερθεί αυτόματα και, κατά γενική παραδοχή, θεωρούνται ως πιθανά σχετιζόμενες με τη θεραπεία με Activelle 1 mg/0,5 mg. Οι αναφορές αυτών των αυτόματων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου είναι πολύ σπάνιες (1 < 10.000 έτη ασθενών). Η εμπειρία μετά την εμπορική διάθεση του προϊόντος χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη αναφορά, ειδικά σε σχέση με ασήμαντες και ήδη πολύ γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Με αυτό το σκεπτικό θα πρέπει να ερμηνεύονται οι συχνότητες που παρουσιάζονται:

- Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα (περιλαμβανομένων των κύστεων και πολυπόδων): Καρκίνος του ενδομητρίου
- Ψυχιατρικές διαταραχές: Αϋπνία, άγχος, μειωμένη γενετήσια ορμή, αυξημένη γενετήσια ορμή
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη
- Οφθαλμικές διαταραχές: Διαταραχές της όρασης
- Αγγειακές διαταραχές: Επιδεινωθείσα υπέρταση
- Γαστρεντερικές διαταραχές: Δυσπεψία, έμετος
- Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Νόσος της χοληδόχου κύστεως, χολολιθίαση, επιδεινούμενη χολολιθίαση, υποτροπή χολολιθίασης

- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Σμηγματόρροια, εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα
- Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: Υπερπλασία του ενδομητρίου, αιδοιοκολπικός κνησμός
- Παρακλινικές εξετάσεις: Ελάττωση βάρους, αύξηση αρτηριακής πίεσης

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε συνδυασμό με τη θεραπεία οιστρογόνων/προγεσταγόνων:

- Οιστρογόνο-εξαρτώμενα καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα, π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου
- Φλεβική θρομβοεμβολή, π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα ή στην πύελο και πνευμονική εμβολή, είναι περισσότερο συχνές μεταξύ αυτών που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με αυτές που δεν λαμβάνουν (Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο
- Χολοκυστοπάθεια
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, ποικιλόμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα.
- Πιθανή άνοια (Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. ενότητα 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί ως ναυτία και εμετός. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Προγεστογόνα και οιστρογόνα, σταθεροί συνδυασμοί, κωδικός ATC: G03FA01

Οιστρογόνα και προγεσταγόνη για συνεχή συνδυασμένη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Οιστραδιόλη: Το δραστικό συστατικό, συνθετική 17β-οιστραδιόλη, είναι χημικά και βιολογικά ταυτόσημη με την ενδογενώς παραγόμενη ανθρώπινη οιστραδιόλη. Υποκαθιστά την απώλεια παραγωγής οιστρογόνων στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.

Οξική νορεθιστερόνη: Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την αύξηση του ενδομητρίου, τα μόνο με οιστρογόνα σκευάσματα αυξάνουν τον κίνδυνο της υπερπλασίας και του καρκίνου του ενδομητρίου. Η προσθήκη ενός προγεσταγόνου μειώνει αλλά δεν εξαλείφει τελείως τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από τα οιστρογόνα σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή.

Η ανακούφιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων επιτυγχάνεται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας. Μέχρι την εβδομάδα 3, η μείωση στο μέσο αριθμό μέτριων έως σοβαρών εξάψεων για την ομάδα θεραπείας των 0,5 mg οιστραδιόλης ήταν στατιστικά σημαντική ($p \leq 0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση αυτή παρέμεινε μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης στην εβδομάδα 24.

Το Activelle είναι σκεύασμα συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης που περιέχει 17β-οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη και το οποίο χορηγείται προκειμένου να αποφευχθούν οι τακτικές αιμορραγίες εκ διακοπής που σχετίζονται με κυκλικά ή διαδοχικά σχήματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Παρατηρήθηκε αμηνόρροια (καθόλου αιμορραγία ή κηλίδες) στο 89% των γυναικών στο μήνα 6 της θεραπείας. Εμφανίστηκε αιμορραγία και/ή κηλίδες στο 11 έως 15% των γυναικών κατά τη διάρκεια των έξι πρώτων μηνών της θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από από του στόματος χορήγηση το Activelle, 17β-οιστραδιόλη απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό, υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και άλλα εντερικά όργανα, και φτάνει μια μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα σε διάστημα 5-8 ωρών. Μετά από τη χορήγηση δύο δισκίων Activelle, η μέση μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα ήταν 24 pg/ml (CV 38 %). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 17β-οιστραδιόλης είναι περίπου 15 ώρες. Κυκλοφορεί συνδεδεμένη με την SHBG (37%) και την αλβουμίνη (61%), ενώ μόνο το 1-2% περίπου μένει ασύνδετο. Η 17β-οιστροδιόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και στο έντερο αλλά και στα όργανα στόχους και περιλαμβάνει το σχηματισμό λιγότερο δραστικών ή μη δραστικών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των: οιστρονής, κατεχολοιστρογόνων και αρκετών θεικών ενώσεων οιστρογόνου και ενώσεων οιστρογόνου με γλυκουρονίδια. Τα συζευγμένα οιστρογόνα απεκκρίνονται μέσω της χολής, όπου υδρολύονται και επαναπορροφώνται (εντεροηπατική κυκλοφορία), και κατά κύριο λόγο στα ούρα σε βιολογικά ανενεργή μορφή.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα ενός δισκίου Activelle, η οξική νορεθιστερόνη απορροφάται σύντομα και μετατρέπεται σε νορεθιστερόνη (NET). Υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ και σε άλλα εντερικά όργανα, και φτάνει μια μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα περίπου 2,4 ng/ml CV 41% (μετά από τη χορήγηση δύο δισκίων Activelle) σε διάστημα 0,5-1,5 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της NET είναι περίπου 9-11 ώρες. Η NET συνδέεται με την SHBG (36%) και την αλβουμίνη (61%). Οι σημαντικότεροι μεταβολίτες είναι ισομερή της 5α-διϋδρο-NET και της τετραϋδρο-NET, που απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα ως συζυγείς θεικές ενώσεις ή συζυγή γλυκουρονίδια.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της οιστραδιόλης δεν επηρεάζονται από την οξική νορεθιστερόνη.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ηλικιωμένα άτομα δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα των οιστρογόνων είναι χαμηλή. Εξαιτίας των σημαντικών διαφορών ανάμεσα στα ζωικά είδη και ανάμεσα στα ζώα και τους ανθρώπους, τα προκλινικά αποτελέσματα έχουν περιορισμένη προβλεπτική αξία για την επίδραση σε ανθρώπους.

Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει εμβρυοτοξικές επιδράσεις της οιστραδιόλης ή της βαλερικής οιστραδιόλης, ακόμα και σε σχετικά χαμηλές δόσεις. Παρατηρήθηκαν δυσπλασίες στην ουρογεννητική οδού και θηλεοποίηση των αρσενικών εμβρύων.

Όπως και άλλα προγεσταγόνα, η νορεθιστερόνη προκαλεί αρρενοποίηση των θηλυκών εμβρύων σε αρουραίους και μαϊμούδες. Σε υψηλές δόσεις νορεθιστερόνης παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές δράσεις.

Μη κλινικά δεδομένα βασιζόμενα σε συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δυνητικότητας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους εκτός από αυτούς που συζητήθηκαν ήδη σε άλλες ενότητες της περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο αραβοσίτου
Ύδροξυπροπυλκυτταρίνη
Τάλκης
Μαγνήσιο στεατικό

Λεπτό υμένιο επικάλυψης:

Υπρομελλόζη
Τριακετίνη
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C. Να μην ψύχεται. Ο περιέκτης να διατηρείται μέσα στην εξωτερική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 x 28 δισκία ή 3 x 28 δισκία σε συσκευασίες κυκλικού ημερολογιοδείκτη.

Η συσκευασία κυκλικού ημερολογιοδείκτη με 28 δισκία αποτελείται από τα ακόλουθα 3 μέρη:

- Βάση από έγχρωμο αδιαφανές πολυπροπυλένιο
- Κάλυμμα σε σχήμα δακτυλίου από αδιαφανές πολυστυρένιο
- Κεντρικό επιλογήα από έγχρωμο αδιαφανές πολυστυρένιο

Ενδέχεται να μην διατίθενται όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρώνετε τοπικά]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρώνεται τοπικά]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρώνεται τοπικά]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρώνεται τοπικά]

Λεπτομερείς πληροφορίες γι' αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες από την ιστοσελίδα: {όνομα MS/Agency}

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Activelle και σχετιζόμενα ονόματα (βλέπε Παράρτημα Ι) 0,5 mg/0.1 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρώνετε τοπικά]

οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει:
οιστραδιόλη 0,5 mg (ως ημιυδρική),
οξική νορεθιστερόνη 0,1 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το Activelle περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο
1 x 28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
3 x 28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

[Να συμπληρώνετε τοπικά]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C

Να μην ψύχεται.

Ο περιέκτης να διατηρείται μέσα στην εξωτερική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρώνετε τοπικά]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρώνετε τοπικά]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρώνετε τοπικά]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρώνετε τοπικά]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΜΟΡΦΗ BRAILLE

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΤΙΚΕΤΑ ΕΠΙΛΟΓΕΑ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Activelle και σχετιζόμενα ονόματα (βλέπε Παράρτημα Ι) 0,5 mg/0,1 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρώνετε τοπικά]

οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

6. ΑΛΛΟ

7. ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ

Novo Nordisk A/S

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

Activelle και σχετιζόμενα ονόματα (βλέπε Παράρτημα I) 0,5 mg/0,1 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρώνεται τοπικά]

Οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο αυτό πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Το φάρμακο αυτό έχει συνταγογραφηθεί αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Activelle και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Activelle
3. Πώς να πάρετε το Activelle
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Activelle
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ACTIVELLE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Activelle ανήκει σε μία ομάδα των φαρμακευτικών σκευασμάτων θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, τα οποία καλούνται συνδυασμένη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και τα οποία λαμβάνονται καθημερινά χωρίς διακοπές.

Το Activelle συνταγογραφείται για να ανακουφίσει δυσάρεστα συμπτώματα όπως είναι οι εξάψεις, η νυχτερινή εφίδρωση και η κολπική ξηρότητα, τα οποία εμφανίζονται όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται και η περίοδος σταματά (εμμηνόπαυση).

Το Activelle συνταγογραφείται σε γυναίκες, οι οποίες δεν έχουν υποστεί αφαίρεση της μήτρας και των οποίων η περίοδος σταμάτησε τουλάχιστον ένα χρόνο πριν.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία θεραπείας γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών με το Activelle.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ACTIVELLE

Μην πάρετε το Activelle

Αν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει γι' εσάς, **μιλήστε με τον ιατρό σας**. Μην ξεκινήσετε να παίρνετε το Activelle:

- σε περίπτωση που είστε **αλλεργικός** (υπερευαίσθητος) στην οιστραδιόλη, την οξική νορεθιστερόνη ή οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Activelle (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Περισσότερες πληροφορίες»).
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε **καρκίνο του μαστού**, ή αν υπάρχει υποψία καρκίνου του μαστού
- σε περίπτωση που έχετε **καρκίνο του εσωτερικού της μήτρας** (ενδομητρίου), ή σε περίπτωση υποψίας τέτοιου είδους οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου
- σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε **κολπική αιμορραγία**, για την οποία δεν έχει τεθεί διάγνωση από τον ιατρό σας
- σε περίπτωση που έχετε **υπερπλασία του ενδομητρίου** (υπερβολική ανάπτυξη του εσωτερικού της μήτρας), η οποία δεν θεραπεύεται
- σε περίπτωση που έχετε **θρόμβο στο αίμα** (όπως π.χ. φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή) ή είχατε προηγουμένως θρόμβο στο αίμα χωρίς προφανή αιτία, π.χ. σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση ή εγκυμοσύνη
- σε περίπτωση που είχατε προσφάτως **καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό** ή έχετε **στηθάγχη**
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε **ηπατικές ανωμαλίες** και οι τιμές των ηπατικών εξετάσεων δεν έχουν επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα
- σε περίπτωση που έχετε **πορφυρία** (ασθένεια των ενζύμων του ήπατος)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Activelle

Εάν εσείς έχετε (ή είχατε) οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις, **ενημερώστε τον ιατρό σας**. Ο ιατρός σας στη συνέχεια ενδέχεται να θελήσει να παρακολουθήσει στενότερα τη θεραπεία σας. Σπανίως, οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επιστρέψουν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Activelle:

- σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε **κατάσταση, η οποία επηρεάζει το εσωτερικό της μήτρας**, όπως είναι το μύωμα (καλοήθης όγκος του ιστού), ενδομητρίωση (παρουσία ιστού του εσωτερικού της μήτρας έξω από τη μήτρα) ή είχατε υπερπλασία του ενδομητρίου (υπερβολική ανάπτυξη του εσωτερικού της μήτρας)
- σε περίπτωση που έχετε **ιστορικό θρόμβων στο αίμα** (θρόμβωση) ή έχετε παράγοντες κινδύνου για θρόμβους στο αίμα (αυτοί οι παράγοντες κινδύνου και τα συμπτώματα για θρόμβο στο αίμα αναφέρονται στην παράγραφο 4, «Άλλες παρενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης»)
- σε περίπτωση που **κάποιος από το άμεσο οικογενειακό σας περιβάλλον είχε καρκίνο του μαστού**, ή άλλους καρκίνους που σχετίζονται με οιστρογόνα (καρκίνος του ενδομητρίου)
- σε περίπτωση που έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση**
- σε περίπτωση που έχετε **ηπατικές ανωμαλίες** όπως είναι το ηπατικό αδένωμα (καλοήθης όγκος)
- σε περίπτωση που έχετε **νεφρικές ή καρδιακές ανωμαλίες**
- σε περίπτωση που έχετε **διαβήτη ή χολολιθίαση**
- σε περίπτωση που έχετε **επιληψία ή άσθμα**
- σε περίπτωση που έχετε **ημικρανίες ή σοβαρές κεφαλαλγίες**
- σε περίπτωση που έχετε **συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE, αυτοάνοση νόσο του κολλαγόνου, η οποία μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα οργάνων**
- σε περίπτωση που έχετε **υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα** (υπερτριγλυκεριδεμία)
- σε περίπτωση που έχετε **ωτοσκλήρυνση** (απώλεια της ακοής που μερικές φορές σχετίζεται με την εγκυμοσύνη).

Ιατρικές εξετάσεις

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε Activelle, ο ιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4, «Άλλες παρενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής

υποκατάστασης») Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ιατρός σας θα αξιολογεί κατά πόσο το Activelle αποτελεί κατάλληλη θεραπεία γι' εσάς. Ο ιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά θα πρέπει να κάνετε περιοδικές εξετάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τη γενική κατάσταση της υγείας σας.

Αν έχετε κοντινούς συγγενείς (μητέρα, αδελφή, γιαγιά από την οικογένεια της μητέρας ή του πατέρα), οι οποίοι υπέφεραν από σοβαρή ασθένεια, π.χ. θρόμβο στο αίμα ή καρκίνο του μαστού, μπορεί να διατρέχετε κι εσείς αυξημένο κίνδυνο. Θα πρέπει, επομένως, να αναφέρετε πάντα στον ιατρό σας κοντινούς συγγενείς που πάσχουν από σοβαρές ασθένειες και θα πρέπει, επίσης, να αναφέρετε στον ιατρό σας οποιοσδήποτε αλλαγές μπορείτε να εντοπίσετε στο στήθος σας.

Παράλληλα με τις τακτικές εξετάσεις με τον ιατρό σας, βεβαιωθείτε ότι:

- **Εξετάζετε το στήθος σας** τακτικά για οποιοσδήποτε αλλαγές, όπως είναι πύχωση ή βαθούλωμα του δέρματος, αλλαγές στη ρώγα ή οποιοδήποτε όζοι μπορείτε να δείτε ή να νοιώσετε
- Πηγαίνετε για **τακτική εξέταση του στήθους** (μαστογραφία) και εξετάσεις **επιχρισμάτων του τραχήλου**.

Αν **χρειάζεται να κάνετε εξέταση αίματος**, ενημερώστε τον ιατρό σας ότι λαμβάνετε Activelle, καθώς τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων

Αν **πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση**, ενημερώστε τον ιατρό σας. Ενδέχεται να χρειαστεί να σταματήσετε να λαμβάνετε αυτά τα δισκία 4 έως 6 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβου στο αίμα. Ο ιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πότε μπορείτε να ξεκινήσετε ξανά τη θεραπεία.

Διακοπή λήψης Activelle

Αν αισθανθείτε οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που ακολουθούν παρακάτω, διακόψτε τη λήψη Activelle και επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας:

- σε περίπτωση που νοιώσετε **πονοκέφαλο τύπου ημικρανίας** για πρώτη φορά
- σε περίπτωση που **εμφανίσετε κίτρινο δέρμα ή μάτια (ίκτερο)** ή άλλα ηπατικά προβλήματα
- σε περίπτωση που **ανέβει η αρτηριακή σας πίεση** όσο λαμβάνετε Activelle
- σε περίπτωση που **μείνετε έγκυος**
- σε περίπτωση **οποιασδήποτε κατάστασης** από αυτές που αναφέρονται στην παράγραφο 2, «Μην πάρετε το Activelle»

Χρήση άλλων φαρμάκων

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν τις επιδράσεις του Activelle:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **επιληψία** (όπως είναι η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη **φυματίωση** (όπως είναι η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για **λοιμώξεις HIV** (όπως είναι η νεβιραπίνη, το efavirenz, το ritonavir και το nelfinavir)
- Φυτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν **St John's Wort (Hypericum perforatum)**.

Άλλα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις επιδράσεις του Activelle:

- Φάρμακα, τα οποία περιέχουν **κετοκοναζόλη** (ένα μυκητοκτόνο).

Παρακαλείστε να ενημερώνετε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας, αν λαμβάνετε ή έχετε προσφάτως λάβει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, φυτικών φαρμάκων ή άλλων φυσικών προϊόντων.

Χρήση του Activelle με τροφές και ποτά

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και ποτό.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Activelle αν εγκυμονείτε ή θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Activelle δεν επηρεάζει τη χρήση οποιασδήποτε μηχανής ή την ικανότητα ασφαλούς οδήγησης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Activelle:

Το Activelle περιέχει λακτόζη. Αν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον ιατρό σας πριν πάρετε Activelle.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ACTIVELLE

Πάντοτε να παίρνετε το Activelle αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Να παίρνετε ένα δισκίο μία φορά την ημέρα, την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.

Να παίρνετε το δισκίο μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Να παίρνετε ένα δισκίο κάθε μέρα χωρίς διακοπή. Έχοντας χρησιμοποιήσει και τα 28 δισκία στην ημερολογιακή συσκευασία, συνεχίστε χρησιμοποιώντας την επόμενη συσκευασία.

Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση της ημερολογιακής συσκευασίας, βλέπε «ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ» στο τέλος του φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με Activelle όποια μέρα σας εξυπηρετεί. Παρόλα αυτά, αν αλλάζετε από ένα προϊόν θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης όπου είχατε μηνιαία αιμορραγία, ξεκινήστε τη θεραπεία σας μετά από τον τερματισμό της αιμορραγίας.

Ο ιατρός σας θα πρέπει να στοχεύει στη συνταγογράφηση της μικρότερης δυνατής δόσης και για το μικρότερο δυνατό διάστημα, η οποία σας παρέχει ανακούφιση από τα συμπτώματα. Μιλήστε με τον ιατρό σας αν τα συμπτώματά σας δεν καλυπτεύουν μετά από τρεις μήνες θεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Activelle από την κανονική

Αν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Activelle από την κανονική, ή αν, για παράδειγμα, ένα παιδί έχει πάρει Activelle κατά λάθος, μιλήστε με τον ιατρό σας ή με το νοσοκομείο για μια εκτίμηση του κινδύνου και για συμβουλή. Υπερβολική δόση Activelle θα μπορούσε να σας προκαλέσει αίσθημα ασθενείας ή εμετού.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Activelle

Αν ξεχάσετε να πάρετε το χάπι σας τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε το εντός των επόμενων 12 ωρών. Αν έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες, ξεκινήστε και πάλι φυσιολογικά την επόμενη μέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε για το χάπι που ξεχάσατε.

Το να ξεχάσετε μια δόση μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αιμορραγίας εκ διαφυγής και κηλίδων εκτός αν έχετε υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Activelle

Αν θέλετε να σταματήσετε να παίρνετε το Activelle, επικοινωνήστε πρώτα με τον ιατρό σας. Ο ιατρός σας θα σας εξηγήσει τις επιπτώσεις της διακοπής της θεραπείας και θα συζητήσει μαζί σας άλλες εναλλακτικές.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Activelle μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αιμορραγία με το Activelle

Το Activelle δεν θα προκαλεί τακτική μηνιαία αιμορραγία, αλλά πολλές γυναίκες, όταν ξεκινούν να παίρνουν τα χάπια, έχουν μικρή κοιλιακή αιμορραγία ή κηλίδες.

Αν εμφανίσετε αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδες, συνήθως δεν είναι κάτι το ανησυχητικό, ειδικά κατά τη διάρκεια των λίγων πρώτων μηνών λήψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Αλλά επικοινωνήστε με τον ιατρό σας το συντομότερο δυνατό:

- σε περίπτωση που η αιμορραγία επιμένει για περισσότερες από τους πρώτους λίγους μήνες
- σε περίπτωση που η αιμορραγία ξεκινήσει μετά από τη λήψη για μικρό χρονικό διάστημα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης
- σε περίπτωση που η αιμορραγία επιμένει μετά τη διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Ο ιατρός σας ενδέχεται να σας ρωτήσει για τυχόν κοιλιακή αιμορραγία με το Activelle στις τακτικές σας εξετάσεις. Μπορεί να φανεί χρήσιμο το να σημειώνετε σε ένα ημερολόγιο τυχόν αιμορραγίες.

Η συχνότητα των πιθανών παρενεργειών που αναφέρονται παρακάτω ορίζεται μέσω της χρήσης της ακόλουθης σύμβασης:

Πολύ συχνές (επηρεάζει περισσότερες από 1 χρήστριες στις 10)

Συχνές (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστριες στις 100)

Ασυνήθεις (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστριες στις 1.000)

Σπάνιες (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστριες στις 10.000)

Πολύ σπάνιες (επηρεάζει λιγότερες από 1 χρήστριες στις 10.000)

Άγνωστο (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ συχνές παρενέργειες

- Κοιλιακή αιμορραγία

Συχνές παρενέργειες

- Μυκητιακή λοίμωξη των γεννητικών οργάνων ή κοιλιακή φλεγμονή
- Υπερβολική ανάπτυξη του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου)
- Αίσθημα ασθένειας
- Κοιλιακός (στομαχικός) πόνος
- Πόνος στην πλάτη ή στο λαιμό
- Πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- Πονοκέφαλος.

Ασυνήθεις παρενέργειες

- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Κατάθλιψη ή επιδείνωση υπάρχουσας κατάθλιψης
- Νευρική κατάσταση
- Ζάλη
- Ημικρανία (βλέπε «*Διακοπή λήψης του Activelle*» στην παράγραφο 2)
- Μαστοδυνία ή δυσφορία στο στήθος
- Οίδημα ή δυσφορία στην κοιλία (στομάχι)
- Αύξηση του βάρους που προκλήθηκε από την κατακράτηση υγρών
- Οίδημα στα χέρια και τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Μυϊκές κράμπες στα πόδια
- Καύσος (δυσπεψία)
- Ακμή
- Απώλεια μαλλιών
- Φαγούρα ή κνίδωση.

Άλλες παρενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης

Οι παρενέργειες που ακολουθούν έχουν αναφερθεί μετά από τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν οιστρογόνα/προγεσταγόνα.

Υπερβολική ανάπτυξη του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνος του εσωτερικού της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου)

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα, ο κίνδυνος υπερβολικής ανάπτυξης του εσωτερικού της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) αυξάνεται. Η θεραπεία με σκευάσματα μόνο με οιστρογόνα για μεγάλες χρονικές περιόδους αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρκίνου του εσωτερικού της μήτρας (καρκίνου του ενδομητρίου). Η προσθήκη προγεσταγόνου, όπως γίνεται στο Activelle, μειώνει σημαντικά αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο.

Καρκίνος μαστού

Κάθε γυναίκα διατρέχει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού είτε λαμβάνει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είτε όχι. Υπάρχει μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο αυτό για τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για περισσότερα από 5 χρόνια σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με τη διάρκεια της πρόσληψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αλλά επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός λίγων (κατά μέγιστο πέντε) ετών από τη διακοπή της λήψης της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες, που χρησιμοποιούν οιστρογόνο σε συνδυασμό με προγεσταγόνο σε σύγκριση με το οιστρογόνο ως μονοθεραπεία.

Για να είναι δυνατή η ανίχνευση ενός όγκου στο στήθος όσο το δυνατό νωρίτερα, είναι σημαντικό να εξετάζετε τακτικά το στήθος σας για οποιεσδήποτε αλλαγές και να συζητάτε τις όποιες αλλαγές με τον ιατρό σας. Επίσης, να πηγαίνετε για τακτική εξέταση της υγείας σας, περιλαμβανομένης της μαστογραφίας. Αν σας αγχώνει ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να μιλήσετε με τον ιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Θρόμβοι αίματος στις εν τω βάθει φλέβες

Κάθε γυναίκα διατρέχει τον κίνδυνο του θρόμβου στο αίμα είτε λαμβάνει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είτε όχι.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων στο αίμα 2-3 φορές στις φλέβες, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της θεραπείας. Δεν είναι πάντα σοβαροί, αλλά μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπιστούν.

Είναι επίσης πιθανότερο να εμφανίσετε θρόμβο στο αίμα:

- σε περίπτωση που είστε πολύ υπέρβαρη

- σε περίπτωση που είχατε προηγουμένως θρόμβο αίματος, ή είχατε πρόβλημα με την πήξη του αίματος, το οποίο χρειάστηκε θεραπεία με φάρμακο όπως η βαρφαρίνη
- σε περίπτωση που κάποιος από το στενό οικογενειακό σας περιβάλλον είχε θρόμβους στο αίμα
- σε περίπτωση που αποβάλλατε
- σε περίπτωση κατάκλυσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμού ή ασθένειας
- σε περίπτωση που έχετε συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE, αυτοάνοση νόσο του κολλαγόνου, η οποία μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα οργάνων

Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης θρόμβου στο αίμα αν έχετε:

- Επίπονο οίδημα στο πόδι σας
- Αιφνίδιο πόνο στο στήθος
- Δυσκολία στην αναπνοή.

Επισκεφτείτε τον ιατρό το συντομότερο δυνατό. Διακόψτε τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μέχρι να σας πει ο ιατρός σας να την ξεκινήσετε και πάλι.

Καρδιοπάθεια

Αν είχατε ποτέ στηθάγχη ή καρδιακή προσβολή, θα πρέπει να μιλήσετε με τον ιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ωφέλιμων επιδράσεων στους κινδύνους καρδιαγγειακής νόσου με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση. Τα αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών έδειξαν ότι οι γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποίησαν άλλο τύπο συνδυασμού οιστρογόνου/προγεσταγόνου από αυτόν στο Activelle, εμφάνισαν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της χρήσης.

Για τα άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες, οι οποίες εξετάζουν τις επιδράσεις στον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μπορεί να υπάρχει ελαφρώς υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου αν λαμβάνετε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Άλλοι παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου είναι:

- Η γήρανση
- Η υψηλή αρτηριακή πίεση
- Το κάπνισμα
- Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός.

Αν νοιώσετε:

- Ανεξήγητους πονοκεφάλους τύπου ημικρανίας, με ή χωρίς διαταραχή της όρασης.

Επισκεφτείτε τον ιατρό το συντομότερο δυνατό. Διακόψτε τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μέχρι να σας πει ο ιατρός σας να την ξεκινήσετε και πάλι.

Καρκίνος των ωοθηκών

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις από κλινικές μελέτες ότι η χρήση προϊόντων οιστρογόνου ως μονοθεραπεία για περισσότερα από 5 χρόνια αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών μεταξύ γυναικών, οι οποίες έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μήτρας. Δεν είναι ακόμα γνωστό κατά πόσο άλλοι τύποι θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αυξάνουν τον κίνδυνο με αντίστοιχο τρόπο.

Άνοια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης βελτιώνει τις διαδικασίες διατήρησης στη μνήμη, εκμάθησης και κρίσης (νοητική λειτουργία). Από μια κλινική μελέτη, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου άνοιας μεταξύ γυναικών άνω των 65 ετών, οι οποίες άρχισαν να χρησιμοποιούν άλλο τύπο συνδυασμού οιστρογόνου/προγεσταγόνου από αυτόν στο Activelle. Δεν είναι γνωστό αν αυτά τα αποτελέσματα ισχύουν επίσης σε γυναίκες κάτω των 65 ετών όταν ξεκινούν τη θεραπεία ή σε γυναίκες που λαμβάνουν άλλα σκευάσματα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Χολοκυστοπάθεια

Χολοκυστοπάθεια έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με οιστρογόνο/προγεσταγόνο.

Επιδράσεις στο δέρμα

Καστανές κερωσμένες κηλίδες στο πρόσωπο, ερυθρότητα στο δέρμα περιλαμβανομένης φλεγμονής στα χέρια ή στα πόδια (ποικιλόμορφο ερύθημα), εξάνθημα που μοιάζει με φούσκωμα ή μελανιά.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ACTIVELLE

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Activelle μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά από το “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Να μην ψύχεται.

Ο περιέκτης να διατηρείται μέσα στην εξωτερική συσκευασία προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Activelle

- Οι δραστικές ουσίες είναι η οιστραδιόλη και η οξική νορεθιστερόνη. Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg οιστραδιόλης (ωσιμυδρική) και 0,1 mg οξικής νορεθιστερόνης.
- Άλλα συστατικά είναι: Λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, υδροξυπροπύλκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, τριακετίνη και τάλκη.

Εμφάνιση του Activelle και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά με διάμετρο 6 mm. Τα δισκία είναι χαραγμένα με την ένδειξη «NOVO 291» στη μία πλευρά και το λογότυπο της Novo Nordisk (έναν ταύρο «APIS») στην άλλη.

Μεγέθη συσκευασίας:

28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
3 x 28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Ενδέχεται να μην διατίθενται όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρώνεται τοπικά]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στις χώρες μέλη του EOX με τις ακόλουθες ονομασίες:

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

Βέλγιο - Activelle minor comprimés pelliculés

Βουλγαρία - Noviana™ филмирани таблетки

Δημοκρατία της Τσεχίας - Noviana potahované tablety

Δανία - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Γερμανία - Noviana

Ουγγαρία - Noviana filmtabletta

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

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

Ιταλία - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite

Λετονία - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes

Λιθουανία - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės

Λουξεμβούργο - Activelle minor comprimés pelliculés

Ολλανδία - Activelle filmomhulde tabletten

Νορβηγία - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert

Πορτογαλία - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película

Ρουμανία - Noviana comprimate filmate

Σλοβενία - Noviana™ filmsko obložene tablete

Σλοβακία - Noviana filmom obalené tablety

Ισπανία - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película

Σουηδία - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter

Ηνωμένο Βασίλειο - Noviana film-coated tablets

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρώνεται τοπικά]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {MA/Agency}

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Πώς να χρησιμοποιείτε την ημερολογιακή συσκευασία

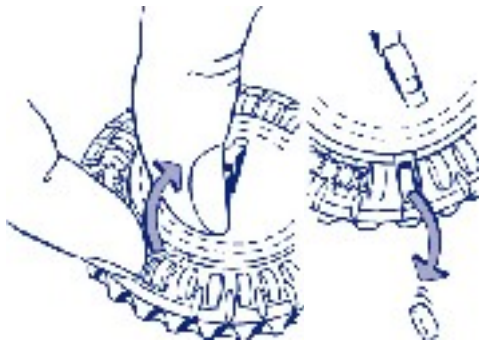
1. Ρυθμίστε την υπενθύμιση ημέρας

Περιστρέψτε τον εσωτερικό δίσκο για να ρυθμίσετε την ημέρα της εβδομάδας έναντι της μικρής πλαστικής γλωσσίδας.



2. Πώς να πάρετε το πρώτο δισκίο

Σπάστε την πλαστική γλωσσίδα και τραβήξτε έξω το πρώτο δισκίο.



3. Μετακινείτε καθημερινά το δείκτη

Την επόμενη μέρα, απλά μετακινήστε το διαφανή δακτύλιο σύμφωνα με τη φορά των δεικτών του ρολογιού κατά μία θέση, όπως υποδεικνύεται από το βέλος. Τραβήξτε έξω το επόμενο δισκίο. Να θυμάστε να παίρνετε μόνο ένα δισκίο μία φορά τη μέρα.

Μπορείτε να περιστρέψετε το διαφανή δακτύλιο μόνο εφόσον έχει αφαιρεθεί το δισκίο που βρίσκεται στο άνοιγμα.

