

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Itävalta	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgia	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Евiana филмирани таблетки	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tseki		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana potahované tablety	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
		Tanska				
Ranska		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Ranska	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana filmtabletta	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle Tablets	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgia	Activelle comprimés pelliculés	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Alankomaat	Activelle filmomhulde tabletten	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana comprimata filmate	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovenia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Noviana filmsko obložene tablete	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Tanska		Activelle	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Yhdistynyt Kuningaskunta		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Yhdistynyt kuningaskunta	Noviana film-coated tablets	Estradioli (hemihydraattina) 0,5 mg + Noretisteroniasetaatti 0,1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTELUT

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO ACTIVELLE-VALMISTEEN JA SEN RINNAKKAISNIMIEN (KATSO LIITE I) TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

Activelle 0,5 mg / 0,1 mg on valmiste, joka on tarkoitettu jatkuvaan hormonikorvausyhdistelmähoitoon. Se sisältää 0,5 mg estradiolia (E2) ja 0,1 mg noretisteroniasetaattia (NETA). Se on tarkoitettu otettavaksi kerran päivässä postmenopausaalisille naisille, joilla on kohtu jäljellä. Se on vahvuudeltaan alhaisempi ja siinä on alhaisempi estrogeeni-progestiinisuhde kuin nykyisin hyväksytyssä Activelle-lääkkeessä, jossa on 1 mg E2:ta ja 0,5 mg NETAa.

Lääkevalmistekomitealle toimitettiin 3. maaliskuuta 2008 direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukainen ilmoitus, koska Saksa ja Ranska eivät pitäneet hakemusta hyväksyttävänä. Saksa ja Ranska katsoivat, että Activelle 0,5 mg / 0,1 mg -valmisteen turvallisuutta endometriumien kannalta ei ole osoitettu riittävästi lääkevalmistekomitean (CHMP) hormonikorvaustuotteita varten antaman ohjeen (EMEA/CHMP/021/97 rev 1) mukaisesti. Luettelo menettelyn aikana käsiteltävistä kysymyksistä viimeisteltiin 19. maaliskuuta 2008. Seuraavia kahta kysymystä käsiteltiin:

Turvallisuus endometriumien kannalta

Hakijaa / myyntiluvan haltijaa pyydettiin osoittamaan Activelle 0,5 mg / 0,1 mg -valmisteen turvallisuus endometriumille seuraavista syistä:

- Valmisteen turvallisuus endometriumien kannalta ei vastaa ohjetta, jonka Euroopan lääkevirasto on antanut postmenopausivaiheessa olevien naisten estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoitoon tarkoitettujen hormonikorvaustuotteiden kliinistä tutkimusta varten (EMEA/CHMP/021/97 rev 1).
- Lääkkeen turvallisuus endometriumille oli ekstrapoloitu toisesta yhdistelmävalmisteesta, joka sisältää 1,0 mg estradiolia ja 0,1 mg noretisteroniasetaattia. Kyseisessä tutkimuksessa endometriumien liikakasvun esiintymisen kaksipuolisen 95-prosenttisen luottamusvälin yläraja oli suurempi kuin kahden prosentin yläraja, eli sitä ei voitu pitää hyväksyttävänä.
- Yhdistelmävalmisteen estrogeenin ja progestiinin uuden suhteen 0,5 mg / 0,1 mg turvallisuutta endometriumille ei voida ekstrapoloida jo luvan saaneesta Activellen annoksesta, joka sisältää 1 mg estradiolia ja 0,5 mg NETAa. Jo myyntiluvan saaneesta Activellen annoksessa NETA:n ja E2:n suhde on 1:2, kun taas Activellen uudessa vahvuudessa suhde on 1:5.

Yhteenveto lääkevalmistekomitean lausunnosta

Activelle 0,5 mg / 0,1 mg on jatkuva yhdistelmähormonikorvaushoito, joka sisältää puolet siitä estradioliannoksesta (E2) ja viidenneksen siitä noretisteroniasetaattiannoksesta (NETA), jotka esiintyvät tunnetussa Activelle-yhdistelmässä (E2 1 mg / NETA 0,5 mg). Tämä merkitsee, että E2:n annosta on pienennetty 50 prosentilla ja NETA:n annosta 80 prosentilla. Uusi tuote siis sisältää tunnettua progestiinia alhaisemman annoksen kuin tunnettu markkinoilla oleva annos ja uuden estrogeeni-progestiinisuhteen (1:5 eikä 1:2).

Euroopan lääkevirasto on antanut postmenopausivaiheessa olevien naisten estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden hoitoon tarkoitettujen hormonikorvaustuotteiden kliinistä tutkimusta varten ohjeen (EMEA/CHMP/021/97 rev 1), jonka mukaan valmisteen turvallisuus endometriumien kannalta on osoitettava kiistattomasti ennen hyväksyntää. Ohjeen mukaan endometriumia koskevat tiedot on annettava, kun on kyseessä uusi estrogeeni-progestiiniyhdistelmä (esim. uusi anto-ohjelma tai uusi vahvuus) tai uusi progestiini kiinteässä yhdistelmässä, ellei kyse ole tunnetusta progestiinista, jota annetaan samaa antoreittiä ja samaa progestiiniannosta käyttäen kuin tunnetussa kiinteässä estrogeeniyhdistelmässä, jolloin endometriumien turvallisuutta koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida tunnetusta kiinteästä yhdistelmästä, jos altistuminen estrogeenille on samanlainen tai alhaisempi.

Tämän suosituksen mukaan hakija toimitti tiedot kokeesta (KLIM/PD/7/USA), jossa oli tutkittu valmisteen turvallisuutta endometriumien kannalta yhdistelmällä, jossa oli 1 mg E2:ta ja 0,1 mg

NETAa. Osa lääkevalmistekomitean jäsenistä kuitenkin totesi, että tällä kokeella ei voida osoittaa, että valmiste, jossa oli 1 mg E2:ta ja 0,1 mg NETAa, oli turvallinen endometriumien kannalta, koska endometriumien liikakasvun havaitun esiintymistiheyden kaksipuolisen 95-prosenttisen luottamusvälin yläraja oli 2,90 prosenttia ja ylitti siten hyväksyttävän ylärajan, joka on kaksi prosenttia.

- Useista äskettäin myyntiluvan saaneista jaksoittaisista ja jatkuvista estrogeenin ja progestiinin hormonikorvaushoito yhdistelmistä Euroopassa kerätyt tiedot osoittavat, että liikakasvun tai sitä vakavampien endometriumien haitallisten seurausten esiintyvyys oli noin 0,26 prosenttia hoidon ensimmäisenä vuotena, mikä on selvästi alle KLIM/PD/7/USA-kokeessa havaitun liikakasvun esiintyvyyden (0,8 %). Uusi yhdistelmä ei saa tuoda mukanaan korkeampaa liikakasvun esiintymistiheyttä verrattuna äskettäin luvan saaneisiin yhdistelmiin.
- Proliferatiivisen endometriumien osuus (71 %) oli jatkuvan yhdistelmän käytössä odotettua korkeampi, kun sitä vastoin atrofisen endometriumien osuus (19 %) oli odotettua pienempi. Lisäksi yksi endometriumnäyte naiselta, joka sai E2 1 mg / NETA 0.1 mg -yhdistelmää, oli arvioitu "häiriytyneen liikakasvun" tilaksi. Euroopan lääkeviraston ohjeen mukaan endometriumista otettu biopsia on luokiteltava vakiintuneiden kriteerien mukaan yleisiin luokkiin, joita ovat atrofinen, proliferatiivinen, sekretorinen, liikakasvu ilman atypiaa, liikakasvu, johon liittyy atypia, syöpä ja muut. KLIM/PD/7/USA-tutkimuksessa käytetty luokka "häiriytynyt proliferatiivinen" ei ole hyvin määriteltäviä eikä sitä tunneta yleisesti. Se vastaa epänormaalia endometriumia eikä ero liikakasvuun ole selvä.
- Endometriumien liikakasvun esiintyvyydestä ja kaksipuolisen 95-prosenttisen luottamusvälin laskemista varten, jos biopsialla saadaan riittämätön kudospäyte ja endometriumien paksuus on ≥ 5 mm, biopsia olisi toistettava tai potilas jätettävä pois laskelmasta. Tässä tutkimuksessa seitsemässä näytteessä kudospäyte oli riittämätön ja endometriumien paksuus yli 4 mm (näytteen leikkaussyvyys endometriumien paksuudesta oli 4 mm). Näin ollen nämä seitsemän näytettä olisi pitänyt jättää pois lopullisesta laskelmasta.

Kun edellä esitetyt seikat otetaan huomioon, osa lääkevalmistekomitean jäsenistä oli sitä mieltä, että Activelle 0,5 mg / 0,1 mg -valmisteen turvallisuutta endometriumien ei voitu osoittaa riittävästi KLIM/PD/7/USA-kokeella.

Suurin osa lääkevalmistekomitean jäsenistä hyväksyi kuitenkin hakijan / myyntiluvan haltijan lähestymistavan, jossa tarkoituksena on antaa hyvin alhainen annos jatkuvaa hormonikorvaushoitoa. Koska on olemassa tutkimuksia, jotka osoittavat hormonikorvaushoidon kielteiset vaikutukset rintasyövän ja sydän- ja verisuonikomplikaatioiden riskiin, yleinen suositus on, että hormonikorvaushoitoa annetaan vain naisille, joilla on vaikeita, heidän elämänlaatuunsa kielteisesti vaikuttavia oireita.

Suurin osa lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoi, että hakija / myyntiluvan haltija oli perustellut riittävästi, miksi endometriumien biopsiatutkimusta ei ollut suoritettu täsmällisellä annoksella, toisin kuin Activelle 0,5 mg / 0,1 mg -valmisteella. Useiden muiden tutkimusten perusteella, joissa oli käytetty erilaisia annoksia 1) estrogeenia yksinään, 2) estrogeenia ja progestiinia jaksoittaisina yhdistelminä ja 3) estrogeenia ja progestiinia jatkuvina yhdistelminä, lääkevalmistekomitea piti järkevänä ja tieteellisesti hyväksyttävänä olettaa, että tämä alhainen estrogeenin ja progestiinin jatkuva yhdistelmä johtaisi huomattavasti alempaan endometriumien liikakasvun esiintyvyyteen kuin yhdistelmät, joissa estrogeeniannos oli kaksinkertainen.

Tarkasteltaessa järjestelmällisesti 30:tä satunnaistettua kontrolloitua koetta, estrogeenihoitoon, jota käytettiin yksinään kohtuullinen tai korkea annos, liittyi huomattavaa endometriumien liikakasvun lisäämistä verrattuna lumelääkkeeseen, ja pitkäaikainen hoito lisäsi esiintyvyyttä (Lethaby ja muut, *Cochrane database of systematic reviews* 2004;3). Tässä tarkastelussa progestiinin lisääminen jatkuvana hoitona vähensi tehokkaammin kuin jaksoittainen hoito endometriumien liikakasvun riskiä pitkäaikaisessa hoidossa. Liikakasvun lisääntymisestä oli näyttöä, kun progestiinia annettiin joka kolmas kuukausi, verrattuna hoitoon, jossa progestiinia annettiin jaksoittain joka kuukausi. Endometriumien liikakasvun esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja jatkuvien estrogeeni-progestiiniyhdistelmien ja lumelääkkeen välillä 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Tämä järjestelmällinen

tarkastelu tukeekin sitä, että jatkuva alhaiseen annokseen perustuva yhdistelmä, kuten Activelle 0,5mg / 0,1mg, antaisi riittävän suojan endometriumille.

Lisätietoja jatkuvan estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteen vaikutuksista endometriumien liikakasvuun

Hakijaa pyydettiin toimittamaan lisätietoja kliinisistä ja havaintotutkimuksista jatkuvien estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteen merkityksestä endometriumien liikakasvuun tai endometriumsyöpään.

Yhteenveto lääkevalmistekomitean lausunnosta

Lääkevalmistekomitea totesi, että hakija oli toimittanut seuraavat perustelut tukemaan Activelle 0,5 mg / 0,1 mg -valmisteen turvallisuutta endometriumille:

- a. Yksinään käytettynä estrogeenin proliferatiivinen vaikutus endometriumiin riippuu annoksesta.
- b. Yksinään käytettynä estrogeenin proliferatiivinen vaikutus endometriumiin riippuu ajasta, varsinkin jos on kyse korkeista estrogeeniannoksista.
- c. Jatkuva yhdistelmähoito suojaa pitkän ajan kuluessa paremmin endometriumien liikakasvulta tai karsinomalta kuin jaksoittainen hoito.

- a. Yksinään käytetyn estrogeenin proliferatiivisen vaikutuksen riippuvuus annoksesta

Yksinään käytetyn estrogeenin proliferatiivisen vaikutuksen riippuvuutta annoksesta tukevat tiedot, jotka on saatu KLIM/PD/11/USA-kokeesta E2:lla (0,5 mg ja 1 mg) ja Pickarilta (ja muilta) konjugoidulla, hevosesta peräisin olevalla estrogeenilla (CEE, 0,3–0,625 mg).

- KLIM/PD/11/USA-tutkimus:

Tutkimuksessa keskityttiin osteoporoosin ehkäisemiseen, mutta sen lisäksi arvioitiin yksinään käytetyn E2:n (0,5 tai 1 mg) turvallisuutta endometriumille kahden vuoden aikana. On huomattava, että otannan koko oli hyvin pieni (22–29 naista) eikä liikakasvun esiintyvyyden 95 prosentin luottamusväliä mainita. Lisäksi voidaan todeta, että endometriumien paksuuden seuranta lantion kaikukuvauksella osoitti merkittävää kasvua myös 0,5 mg:n annoksella E2:ta, mitä ei raportoitu lumelääkeryhmästä. Niinpä vaikka liikakasvun esiintyvyyden lisäys riippuu annoksesta, tietoja voidaan pitää riittämättöminä, jotta voitaisiin tehdä lopullisia päätelmiä E2:n turvallisuudesta endometriumille 0,5 mg:n annoksella.

- Pickar J.H. ja muut:

Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää matalien CEE-annosten (0,3, 0,45 ja 0,625 mg) turvallisuus endometriumille kahden vuoden hoidon aikana. Tiedoista voidaan päätellä annoksesta riippuva suhde yksinään käytetyn CEE:n ja liikakasvun riskin välillä. Samoin kuin KLIM/PD/11/USA-kokeessa, tässäkin otannan kokoa saatetaan pitää liian pienenä, jotta endometriumien turvallisuudesta voidaan tehdä lopullisia päätelmiä.

Yhteenvetona lääkevalmistekomitea hyväksyi sen, että yksinään käytetyn estrogeenin proliferatiivinen vaikutus endometriumiin riippuu estrogeeniannoksesta. Jotkin lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoivat kuitenkin, että vaikkakin havaittu liikakasvun esiintyvyys uudella annostuksella E2 0,5 mg / NETA 0,1 mg saattaa olla alhaisempi kuin E2 1 mg / NETA 0,1 mg -yhdistelmällä, ei ole voitu kiistattomasti osoittaa, että se on hyväksyttävällä alueella Euroopan lääkeviraston ohjeen mukaan.

- b. Yksinään käytetyn estrogeenin proliferatiivisen vaikutuksen riippuvuus hoidon kestosta

On kiistatonta, että kun estrogeenia käytetään yksinään naisilla, joilla on kohtu jäljellä, siihen liittyy asteittain lisääntyvää liikakasvua hoidon pitkittyessä. Jotkin lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoivat kuitenkin, että toimitetut tiedot eivät riittäneet tukemaan väitettä, että 0,5 mg:n annoksella E2:ta

liikakasvun esiintyvyys ei lisääntyisi. KLIM/PD/11/USA-tutkimuksessa käytettyä otantaa voidaan pitää liian pienenä, jotta voitaisiin tehdä lopullisia päätelmiä E2:n turvallisuudesta endometriumille 0,5 mg:n annoksella edes kahden vuoden hoitojaksolla. J.H. Pickarin ja muiden tekemässä kokeessa hoidon keston ja liikakasvun esiintyvyyden välinen suhde havaittiin myös alhaisella 0,3 mg:n annoksella CEE:tä.

c. Jatkuva yhdistelmähoito verrattuna jaksoittaiseen hoitoon endometriumien liikakasvun tai karsinooman ehkäisyssä

Cochranen tarkastelun (Lethaby ja muut 2004) ja käytettävissä olevien havaintotietojen (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) analyysin perusteella voidaan päätellä, että progestiinin lisäys ainakin 12 päivän aikana sykliä kohden vähentää mutta ei ehkä kokonaan poista yksin käytetyn estrogeenin endometriumsyövän esiintyvyyden lisäystä ja että jatkuva hormonikorvausyhdistelmähoito ei lisää endometriumsyövän riskiä. Lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että E2 0,5 mg / NETA 0,1 mg -yhdistelmä ei sisällynyt tutkittuihin vahvuuksiin. Novo Nordiskin tutkimus KLIM/PD/7/USA oli ainoa koe, jossa oli tutkittu 0,1 mg:n NETA-annosta, ja jotkin lääkevalmistekomitean jäsenistä eivät pitäneet sitä vakuuttavana. Tästä syystä korkeammilla NETAn tai muiden progestiinin annoksilla saatuja tietoja ei voida ekstrapoloida koskemaan 0,1 mg:n NETA-annosta.

Kun edellä esitetyt perusteet otetaan huomioon, enemmistö lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoi, että esitetyt tiedot osoittavat eri estrogeeni-progestiinihoito-ohjelmien merkityksen endometriumsyövän riskin kannalta. Nämä tiedot sekä tiedot, jotka koskevat vaikutuksia endometriumien liikakasvuun, tukevat vakuuttavasti sitä olettamusta, että jatkuva yhdistelmähoito suojaaa endometriumia sekä liikakasvulta että neoplasialta. Tämä suojaava vaikutus näyttää olevan sekä suhteellinen että absoluuttinen (ts. riski on alhaisempi kuin hoitoa saamattomilla naisilla) ja se näyttää lisääntyvän hoidon keston mukana. Tämä havainto on yhdenmukainen myös niiden tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten kanssa, joita lisätyillä progestiineilla on endometriumiin, esimerkiksi estrogeenireseptoritasojen (ER) ja endometriumien atrofioiden alentamiseen. Kaikkien näiden tietojen perusteella enemmistö lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoi, että Activellen 0,5 mg:n estradioli- ja 0,1 mg:n NETA-annos on turvallinen endometriumien liikakasvun ja neoplasian riskin kannalta ja että se tarjoaa tarvittavan alhaisen annoksen vaihtoehdon hormonikorvaushoitoon ja sen hyöty-riskisuhde on suotuista.

PERUSTELUT

Sen johdosta, että

- 0,5 mg estradiolia ja 0,1 mg NETAa sisältävän Activelle-valmisteen turvallisuus endometriumien kannalta on riittävän hyvin osoitettu toimitetuilla tiedoilla,
- 1 mg:n estradiolia ja 0,1 mg:n NETAa sisältävällä valmisteella tehty koe osoittaa riittävää suojaavaa vaikutusta endometriumien liikakasvutason, vaikkakin liikakasvun esiintyvyyden ylempi luottamusraja ylittää ohjeessa annetun suosituksen,
- liikakasvun riski on alhaisempi 0,5 mg estradiolia ja 0,1 mg NETAa sisältävällä Activelle-valmisteella kuin valmisteella, jossa on 1 mg estradiolia ja 0,1 mg NETAa, sillä se sisältää vain puolet annoksesta, joka on myynnissä olevissa hormonikorvaushoitovalmisteissa,
- progestiinin lisäystä 12 päivän aikana kuukausittaisesta hoitosyklistä pidetään riittävänä suojaamaan endometriumia liialliselta liikakasvun (ja viime kädessä endometriumsyövän) riskiltä, myös pitkällä ajanjaksoilla, ja jatkuva yhdistelmähoito tuo mukanaan lisää suojaavia vaikutuksia,

Lääkevalmistekomitea suosittelee, että Activelle-valmisteelle ja sen rinnakkaisnimille (katso liite I) myönnetään myyntilupa (-luvat), jo(i)ta varten laaditut valmisteyhteenvedot, myyntipäällisymerkinnät ja pakkausseloste on esitetty liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Activelle ja siihen liittyvät nimet (ks. liite I) 0,5 mg/0,1 mg kalvopäällysteinen tabletti
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Estradiolia 0,5 mg (hemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 0,1 mg.

Apuaine: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 37,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 6 mm. Tableteissa on toisella puolella koodi NOVO 291 ja toisella puolella Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito naisille, joiden menopaussista on kulunut enemmän kuin yksi vuosi.

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Activelle on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on kohtu jäljellä. Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti kerran päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on kolmen kuukauden hoidon jälkeen riittämätön, eli oireet eivät ole riittävästi lieventyneet, tulee harkita vaihtamista vahvempaan valmisteeseen, kuten Activelle 1 mg/0,5 mg - valmisteeseen.

Activelle-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Activelle-hoitoon toisesta hormonikorvaushoidossa käytettävästä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Activelle-hoitoon, hoito aloitetaan heti kuukautisten kaltaisen vuodon loppumisen jälkeen.

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu tai epäilty estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu idiopaattinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai hiljattain esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toiminta kokeiden perusteella ei ole normalisoitunut
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulisi aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka vaikuttavat haitallisesti elämänlaatuun. Hyöty-haitta –suhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaasta on tehtävä täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva lääketieteellinen anamneesi. Fyysinen (mukaanlukien lantio ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon lääketieteelliset anamneesit sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja luonne sovitetaan kullekin naiselle sopivaksi. Naisille tulee neuvoa minkälaisista rinnoissa tapahtuvista muutoksista tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. kohta "Rintasyöpä" alla). Rintojen tutkimukset, mammografia mukaanlukien, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti, yksilön kliiniset tarpeet kuitenkin huomioiden.

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Activelle-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Aikaisempi tromboembolinen sairaus tai sen riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systemic lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita (ks. kohta 4.3) sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- verenpaineen merkittävä nousu
- uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen

Endometriumien liikakasvu

Endometriumien liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa, kun estrogeeneja annostellaan yksinään pidempiä aikoja (ks. kohta 4.8). Tämä riski pienenee huomattavasti, kun hoitoon lisätään progestiini vähintään 12 päiväksi syklin aikana naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos vuotoja ilmaantuu hoidon jatkuessa tai ne jatkuvat vielä hoidon lopettamisen jälkeen, niiden syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumien biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa (mukaanlukien Million Women –tutkimus (MWS)) on raportoitu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka saavat useita vuosia estrogeenihoitoa, estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa tai tibolonia (ks. kohta 4.8). Kaikissa hormonikorvaushoidoissa riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen. Riski kasvaa hoidon keston myötä, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Million Women –tutkimuksessa suhteellinen rintasyöpäriski oli konjugoitua, hevosesta peräisin olevaa estrogeenia (CEE) tai estradiolia (E2) käytettäessä suurempi silloin, kun hoitoon lisättiin progestiini joko jaksottaisesti tai jatkuvana, eikä progestiinin tyypillä ollut merkitystä. Eri antotapojen merkityksestä riskin eroavaisuuksiin ei ole tietoa.

WHI-tutkimuksen mukaan jatkuva kombinaatiohoito valmisteella, joka sisälsi konjugoitua, hevosesta peräisin olevaa estrogeenia ja medroksiprogesteroniasetaattia (CEE + MPA), liitettiin rintasyöpiin, jotka olivat kooltaan hieman suurempia ja joilla oli useammin paikallisia imusolmukemetastaaseja kuin lumelääkkeellä.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, saattaa lisätä rintarauhaskudoksen tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty suurempi suhteellinen laskimotromboemبولian (s.o. syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia) riski. Yhden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen ja epidemiologisten tutkimusten mukaan hoitoa saavilla riski on kaksin- tai kolminkertainen verrattuna naisiin, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa. On arvioitu, että viiden vuoden aikana laskimotromboemboliatapausten määrä hoitoa saamattomilla naisilla on noin kolme tapausta tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohden ja kahdeksan tapausta tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohden. Arvioiden mukaan terveillä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, ylimääräisten tromboemboliatapausten määrä viiden vuoden ajanjaksolla olisi 2-6 (tarkin arvio = 4) tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohden ja 5-15 (tarkin arvio = 9) tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohden. Esiintymisen todennäköisyys on suurempi ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa.

Yleisesti tunnettuja laskimon tromboemبولian riskitekijöitä ovat potilaalla itsellään tai suvussa esiintynyt laskimotromboembolia, vaikea liikalihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²) ja SLE (systemic lupus erythematosus). Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on ollut laskimon tromboembolia tai tunnettu tromboottinen taipumus, on suurentunut laskimotromboosiriski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä. Henkilökohtainen tai vahva sukua koskeva tausta tromboembolian tai toistuvien, spontaanien keskenmenojen osalta tulee tutkia, jotta tromboottinen taipumus voitaisiin poissulkea. Hormonikorvaushoito on näille potilaille vasta-aiheinen, kunnes tromboositaipumus on perusteellisesti kartoitettu tai antikoagulanttihoito aloitettu. Jo ennestään antikoagulanttihoitoa saavilla naisilla tulee hormonikorvaushoidon hyöty-haitta –suhde arvioida huolellisesti.

Laskimotromboemboliariski saattaa väliaikaisesti suurentua pitkittyneessä immobilisaatiossa, suuren trauman tai suuren leikkauksen yhteydessä. Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, erityistä huomiota tulee kiinnittää ehkäiseviin toimenpiteisiin leikkauksen jälkeisen laskimotromboembolian estämiseksi. Kun elektiivistä leikkausta seuraa pitkittynyt immobilisaatio, erityisesti vatsan alueen tai alaraajojen ortopedisen leikkauksen jälkeen, tulee mahdollisuuksien mukaan harkita väliaikaista hormonikorvaushoidon keskeyttämistä 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboembolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa konjugoitua estrogeenia ja medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) sisältävää jatkuvaa yhdistelmävalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita hyödyistä sydän- ja verisuonitauteihin. Kahdessa laajassa kliinisessä tutkimuksessa (WHI ja HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) ilmeni mahdollinen lisääntynyt riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ensimmäisenä käyttövuotena. Erityistä hyötyä ei pystytty osoittamaan. Muista hormonikorvausvalmisteista on vain rajoitetusti tietoa satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa on tarkasteltu vaikutuksia kardiovaskulaarisiin sairauksiin tai kuolleisuuteen. Sen vuoksi on epävarmaa, voidaanko tuloksia yleistää koskemaan myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Aivohalvaus

Yhdessä laajassa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (WHI-tutkimus) tuli toissijaisena tuloksena ilmi terveiden naisten lisääntynyt riski saada iskeeminen aivohalvaus, kun heitä hoidettiin konjugoitua estrogeenia ja MPA:ta sisältävällä jatkuvalla yhdistelmävalmisteella. On arvioitu, että naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, on noin 3 aivohalvaustapausta tuhatta 50-59-vuotiasta naista kohti viiden vuoden aikana ja 11 aivohalvaustapausta tuhatta 60-69-vuotiasta naista kohti. Naisilla, jotka käyttävät konjugoitua estrogeenia ja MPA:ta viiden vuoden ajan, ylimääräisten tapausten määrä olisi 0-3 (tarkin arvio = 1) tuhatta 50-59-vuotiasta käyttäjää kohti ja 1-9 (tarkin arvio = 4) tuhatta 60-69-vuotiasta käyttäjää kohti. Ei tiedetä, voidaanko lisääntynyt riski yleistää koskemaan myös muita hormonikorvausvalmisteita.

Munasarjasyöpä

Muutamissa epidemiologisissa tutkimuksissa on hoitoon liitetty lisääntynyt munasarjasyöpän riski, kun on hoidettu pitkäaikaisesti (vähintään 5-10 vuotta) pelkkää estrogeenia sisältävällä valmisteella naisia, joilta on kohtu poistettu. On epävarmaa, aiheuttaako pitkäaikainen hormonikorvaushoito yhdistelmävalmisteella erilaisen riskin kuin pelkkää estrogeenia sisältävällä valmisteella.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti. Potilaita, joilla on terminaalivaiheen munuaissairaus, tulee

seurata tarkasti, koska on odotettavissa, että heillä Activelle-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuudet veressä nousevat.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoissa tapauksissa raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, joka on johtanut pankreatiittiin.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), T4 (tetrajodityroniini) -tasoista (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai T3 (trijodityroniini) -tasoista (radioimmunologinen määrittely). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, mikä näkyy kohonneena TBG:na. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) seerumpipitoisuudet voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien lisääntyneeseen kiertoon. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenit/reniinisubstraatti, alfa₁-antitrypsiini ja seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Lopullisia todisteita kognitiivisten toimintojen paranemisesta ei ole. WHI-tutkimuksesta on saatu joitain todisteita todennäköisen dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka alkoivat käyttää jatkuvaa yhdistelmähoitoa (CEE ja MPA) 65-ikävuoden jälkeen. On epävarmaa, koskevatko nämä löydökset myös nuorempia vaihdevuosi-ikäisiä naisia tai muita hormonikorvausvalmisteita.

Activelle-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on jokin seuraavista harvinaisista taudeista ei tule ottaa tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiininien metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektio lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi).

Ritonaviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitävästoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Myös mäkikuismaa (*Hypericum Perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiininien metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiininien kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Lääkeaineet, jotka inhiboivat maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Activelle-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrossa.

4.6 Raskaus ja imetys

Activelle-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Activelle-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin mitä normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiini-kombinaatioille, eivät osoita teratogeenisia tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetys

Activelle-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Activelle-tableteilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa eniten raportoitu haittatapahtuma oli verenvuoto emättimestä. Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ensimmäisen kuukauden aikana 11 % naisista, neljännen kuukauden aikana 15 % naisista ja tutkimuksen lopussa 11 % naisista raportoi verenvuotoa tai tiputtelua. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki haittatapahtumat, joita esiintyi useammin Activelle-hoitoa saavilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä, ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100; < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000; < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infektiot		Vulvovaginaalinen hiivatulehdus (ks. myös ”Sukupuolielimet ja rinnat”)		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (ks. myös ”Iho ja ihonalainen kudos”)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Nesteretentio (ks. myös ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”)	
Psyykkiset häiriöt			Depressio tai depression vaikeutuminen Hermostuneisuus	
Hermosto		Päänsärky	Migreeni Huimaus	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu Pahoinvointi	Vatsan pingotus Dyspepsia	
Iho ja ihonalainen kudos			Pruritus tai urtikaria Alopesia Akne	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Niskakipu	Jalkakrampit	

		Raajakipu		
Sukupuolielimet ja rinnat	Emättimen verenvuoto	Endometriumin paksuuntuminen Vulvovaginaalinen hiivatulehdus	Rintojen kipu Rintojen aristaminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen turvotus	

Rintasyöpä:

Monesta epidemiologisesta tutkimuksesta ja yhdestä satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI) saatujen tietojen mukaan yleinen rintasyöpäriski kasvaa hormonikorvaushoidon keston myötä parhaillaan hormonikorvaushoitoa käyttävillä ja äskettäin sitä saaneilla.

51:n epidemiologisen tutkimuksen (joissa > 80 % potilaista käytti pelkkää estrogeenia) uudelleenanalysoinnissa pelkkää estrogeenia sisältävän hormonikorvaushoidon suhteellisen riskin (RR) arvioitiin olevan 1,35 (95 % CI 1,21-1,49), eli samanlainen kuin epidemiologisessa Million Women –tutkimuksessa (1,30 (95 % CI 1,21-1,40)).

Monessa epidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin yleisen rintasyöpäriskin kasvavan enemmän yhdistelmähoitossa, jossa käytettiin estrogeenia ja progestiinia, kuin hoidossa, jossa oli pelkkää estrogeenia.

Million Women –tutkimuksessa ilmeni, että hormonia käyttämättömiin verrattuna eri tyyppisiin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoihin liittyi suurempi rintasyöpäriski (RR = 2,00, 95 % CI 1,88-2,12) kuin hoitoon pelkällä estrogeenilla (RR = 1,30, 95 % CI 1,21-1,40) tai tibolonilla (RR = 1,45, 95 % CI 1,25-1,68).

WHI-tutkimuksessa saatu riskiarvio oli 5,6 vuoden estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitonsa (CEE + MPA) jälkeen 1,24 (95 % CI 1,01-1,54) kaikilla hoidettavilla verrattuna lumelääkkeeseen.

Absoluuttiset riskiluvut, jotka on laskettu Million Women –tutkimuksesta ja WHI-tutkimuksesta, on esitetty alla.

Million Women –tutkimuksessa arvioitiin (teollisuusvaltioissa esiintyvien rintasyöpätapausten määrän tiedetystä keskiarvosta) että:

- Noin 32:lta tuhannesta naisesta, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, arvioidaan löydettävän rintasyöpä 50-64-vuoden iässä
- Tuhatta nykyisin tai äskettäin hormonikorvaushoitoa saanutta naista kohden lisätapausten määrä vastaavana aikana tulee olemaan
 - pelkkää estrogeenihoitoa saavilla
 - 0-3 (tarkin arvio = 1,5) viidessä vuodessa
 - 3-7 (tarkin arvio = 5) kymmenessä vuodessa
 - estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa saavilla
 - 5-7 (tarkin arvio = 6) viidessä vuodessa
 - 18-20 (tarkin arvio = 19) kymmenessä vuodessa.

WHI-tutkimuksessa seurattiin 50-79-vuotiaita naisia 5,6 vuotta. Naisista ylimääräisen 8:n 10 000:tta naisvuotta kohden arvioitiin saavan invasiivisen rintasyövän, joka johtui estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidosta (CEE + MPA).

Tutkimustiedoista saatujen laskelmien mukaan arvioidaan, että:

- Tuhannesta naisesta lumelääkeryhmässä
 - noin 16:lle diagnosoidaan invasiivinen rintasyöpä 5 vuoden aikana
- Tuhannesta naisesta, jotka käyttivät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (CEE + MPA), lisätapausten lukumäärä tulee olemaan
 - 0-9 (tarkin arvio = 4) viidessä vuodessa

Ylimääräisten rintasyöpätapausten lukumäärä naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa, on suuresti samanlainen kuin naisilla, jotka aloittavat hormonikorvaushoidon, riippumatta naisten iästä hoidon alkaessa (45-65-ikävuoden välillä) (ks. kohta 4.4).

Endometriumsyöpä:

Naisten, joilla on kohtu jäljellä, riski sairastua endometriumien liikakasvuun ja endometriumsyöpään kasvaa hoidon keston myötä, kun käytetään pelkkää estrogeenia. Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella tehty tarkin arvio riskistä on, että noin viiden tuhatta naisesta, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, arvioidaan saavan endometriumsyöpä 50-65-ikävuoden välillä. Hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä on 2-12-kertaisesti suurempi kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää huomattavasti lisääntyntä riskiä.

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset:

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Activelle 1 mg/0,5 mg -hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Näiden spontaanien haittavaikutusten ilmoitusaste on hyvin harva; < 1/10 000 potilasvuotta. Kauppaantuonnin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esitettyjä esiintymistiheyksiä tulee tulkita tässä valossa:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit): endometriumsyöpä
- Psykkiset häiriöt: unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: huimaus
- Silmät: näköhäiriöt
- Verisuonisto: vaikeutunut verenpaineen nousu
- Ruoansulatuselimistö: dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutuminen tai uudelleenpuhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudus: seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: endometriumien liikakasvu, vulvovaginaalinen pruritus
- Tutkimukset: painon lasku, verenpaineen nousu.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa estrogeeni/progestiinihoidon yhteydessä:

- estrogeeniriippuvaiset hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet, esim. endometriumsyöpä
- laskimon tromboembolia, s.o. syvä jalan tai lantion tromboosi ja keuhkoembolia, on yleisempi hormonikorvaushoitoa saavilla kuin hoitoa saamattomilla (lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
- sydäninfarkti ja aivohalvaus
- sappirakon sairaus
- iho ja ihonalaiset häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum, purppura
- todennäköinen dementia (lisätietoja, ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksena voi ilmetä pahoinvointia ja oksentelua. Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03FA01.

Estrogeeni ja progesteroni, jatkuva yhdistelmähormonikorvaushoito.

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa menopausissa olevien naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Noretisteroniasetaatti: Koska estrogeenit edistävät endometriumien kasvua, pelkäämään estrogeenia annosteltaessa endometriumien liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää, mutta ei poista kokonaan estrogeenista johtuvaa endometriumien liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Kolmanteen viikkoon mennessä voimakkuudeltaan lievistä vaikeisiin olevien kuumien aaltojen määrän lasku oli 0,5 mg estradiolia saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,001$) verrattuna plaseboryhmään. Tämä ero säilyi 24 viikkoa kestäneen tutkimuksen loppuun saakka.

Activelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä 17 β -estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Sitä käytetään, kun halutaan välttää kuukautisten kaltainen vuoto, joka liitetään sykliisiin tai jaksottaisiin hormonikorvausvalmisteisiin. 6 hoitokuukauden aikana amenorreaa (ei vuotoa eikä tiputtelua) oli 89 %:lla naisista. Vuotoa ja/tai tiputtelua esiintyi 11 - 15 %:lla naisista ensimmäisen kuuden kuukauden hoidon aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun Activelle-tabletit otetaan suun kautta, 17 β -estradioli imeytyy maha-suolikanavasta, käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 5-8 tunnissa. Kahden Activelle-tabletin ottamisen jälkeen keskimääräinen estradiolin huippupitoisuus plasmassa oli 24 pg/ml (CV 38 %). 17 β -estradiolin puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Se kiertää veressä sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %), ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana. 17 β -estradioli metaboloituu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä, johtaen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaattit ja -glukuronidit. Estrogeenikonjugaatit erittyvät sappinesteeseen, missä ne hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja pääosin ne erittyvät virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

Kun Activelle-tabletit otetaan suun kautta, noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi (NET). Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä ja saavuttaa noin 2,4 ng/ml:n (CV 41 %) huippupitoisuuden plasmassa (kun otetaan kaksi Activelle-tablettia) 0,5-1,5 tunnissa. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 9-11 tuntia. Se sitoutuu SHBG:hen (36 %) ja albumiiniin (61 %). Tärkeimmät metaboliitit ovat 5 α -dihydro-

noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Noretisteroniasetaatti ei vaikuta estradiolin farmakokinetiikkaan.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on vähäinen. Eläinlajien välisten ja eläinten ja ihmisten välisten huomattavien eroavaisuuksien vuoksi prekliinisillä tutkimustuloksilla on rajoitettu arvo ennustettaessa estrogeenien vaikutusta ihmisissä. Eläinkokeissa estradioli ja estradiolivaleraatti aiheuttivat koe-eläimillä alkiokuolleisuutta jopa suhteellisen pienillä annoksilla. Urogenitaalialueen epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisoitumista havaittiin. Noretisteroni, kuten muutkin progestiinit, aiheuttaa naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Suuria noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkiokuolleisuutta.

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmiselle kuin mitä on jo esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliselluloosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 x 28 ja 3 x 28 tabletin päiväripakkaus.

28 tabletin päiväripakkaus sisältää seuraavat kolme osaa:

- pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä
- renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä
- keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Activelle ja siihen liittyvät nimet (ks. liite I) 0,5 mg/0,1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

estradioli/noretisteroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
estradiolia 0,5 mg (hemihydraattina),
noretisteroniasetaattia 0,1 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Activelle sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

1 x 28 tabl.

3 x 28 tabl.

[Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C

Älä säilytä kylmässä

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PÄIVYRIRASIAN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Activelle ja siihen liittyvät nimet (ks. liite I) 0,5 mg/0,1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

estradioli/noretisteroniasetaatti
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

6. MUUTA

7. VALMISTAJA

Novo Nordisk A/S

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Activelle ja siihen liittyvät nimet (ks. liite 1) 0,5 mg/0,1 mg kalvopäällysteiset tabletit [Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Estradioli/noretisteroniasetaatti

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Activelle on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Activelle-tabletteja
3. Miten Activelle-tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Activelle-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ACTIVELLE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Activelle on yhdistelmävalmiste, joka kuuluu hormonikorvaushoitovalmisteiden lääkeryhmään jota kutsutaan myös nimellä jatkuva kombinaatiohoito, koska niitä otetaan joka päivä ilman keskeytyksiä.

Activelle-tabletteja määrätään lievittämään epämiellyttäviä oireita (kuumat aallot, yöhikoilu, emättimen limakalvon kuivuminen jne.), joita esiintyy kun estrogeenitaso laskee ja kuukautiset loppuvat (menopaussi).

Activelle-tabletteja määrätään naisille, joilla on vielä kohtu jäljellä ja enemmän kuin vuosi viimeisistä luonnollisista kuukautisista.

Activelle-tablettien käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoidossa on vain vähän kokemuksia.

2. ENNEN KUIN OTAT ACTIVELLE-TABLETTEJA

Älä ota Activelle-tabletteja

Kerro hoitavalle lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua. Älä aloita käyttämään Activelle-tabletteja:

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) estradiolille, noretisteroniasetaatille tai jollekin muulle Activelle-valmisteen sisältämälle aineelle (lueteltu kohdassa 6. ”Muuta tietoa”)
- jos sinulla on tai on ollut **rintasyöpä** tai sinulla epäillään olevan rintasyöpä
- jos sinulla on **syöpä kohdun limakalvolla** (endometriumissa) tai jos sinulla epäillään olevan estrogeeniriippuvainen syöpä
- jos sinulla on **emätinverenvuotoa**, jota lääkärisi ei ole tutkinut
- jos sinulla on hoitamaton **endometriumin hyperplasia** (kohdun limakalvon liikakasvu)
- jos sinulla on **veritulppa** (kuten syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) tai sinulla on aikaisemmin ollut veritulppa ilman selvää syytä, esim. leikkauksen tai raskauden yhteydessä
- jos sinulla on hiljattain ollut **sydänkohtaus** tai **aivohalvaus** tai jos sinulla on **angina pectoris**
- jos sinulla on tai on ollut **maksasairaus**, jonka johdosta maksan toiminta kokeiden perusteella ei ole palautunut normaaliksi

- jos sinulla on **porfyria** (maksantsyymeihin vaikuttava sairaus).

Ole erityisen varovainen Activelle-tablettien suhteen

Kerro hoitavalle lääkärille, jos sinulla on (tai on ollut) jokin alla mainituista tautitiloista, koska tällöin lääkäri haluaa mahdollisesti seurata hoitoasi tarkemmin. Nämä tautitilat saattavat harvinaisissa tapauksissa ilmaantua uudelleen tai vaikeutua Activelle-hoidon aikana:

- Jos sinulla on **kohdun limakalvon muutoksia**, kuten myooma (hyvänlaatuinen kudoskasvain), endometriosisi (sairaus, jossa kohdun limakalvoa on useissa kohdissa kohdun ulkopuolella) tai jos sinulla on ollut endometriumin hyperplasia (kohdun limakalvon liikakasvu)
- Jos olet **aiemmin sairastanut veritulpan** (tromboosin) tai sinulla on veritulpan riskitekijöitä (veritulpan riskitekijät ja oireet on lueteltu kohdassa 4. ”*Muita yhdistelmähormonikorvaushoitoon liittyviä haittavaikutuksia*”)
- Jos **jollain lähisukulaisellasi on ollut rintasyöpä** tai muu estrogeeniriippuvainen syöpä (endometriumsyöpä)
- Jos sinulla on **korkea verenpaine**
- Jos sinulla on **maksasairaus** kuten maksa-adenooma (maksan hyvänlaatuinen kasvain)
- Jos sinulla on **munuais- tai sydänsairaus**
- Jos sinulla on **diabetes** tai **sappikivisairaus**
- Jos sinulla on **epilepsia** tai **astma**
- Jos sinulla on **migreeni** tai **kovia päänsärkyjä**
- Jos sinulla on **SLE (systemic lupus erythematosus, autoimmuunikollageenitauti, joka voi vaikuttaa moniin elinjärjestelmiin)**
- Jos sinulla on **korkeat veren rasva-arvot** (hypertriglyseridemia)
- Jos sinulla on **otoskleroosi** (kuulon menetystä, joka joskus liittyy raskauteen).

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen Activelle-tablettien käytön aloittamista lääkärisi kertoo sinulle hoidon hyödyistä ja haitoista (katso myös kohta 4. ”*Muita yhdistelmähormonikorvaushoitoon liittyviä haittavaikutuksia*”). Ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana lääkärisi arvioi, sopiiko Activelle sinulle. Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka usein sinun tulisi käydä määräaikaistarkastuksissa, yleinen terveydentilasi huomioon ottaen.

Jos jollakulla läheisellä sukulaisellasi (äiti, sisko, äidinäiti tai isänäiti) on ollut vakava sairaus, esim. veritulppa tai rintasyöpä, myös sinulla voi olla lisääntynyt riski sairastua näihin sairauksiin. Kerro siis aina lääkärillesi, jos läheisellä sukulaisellasi on vakava sairaus, ja kerro myös jos huomaat rinnoissasi muutoksia.

Säännöllisten lääkärintutkimusten lisäksi:

- **Tutki rintasi** säännöllisesti huomataksesi mahdolliset muutokset, kuten ihokuopat, nännien muutokset tai kyhmyt rinnoissasi, jotka voit nähdä tai tuntea
- Käy **mammografiassa** ja **kohdunkaulan irtosolukokeessa** säännöllisesti.

Jos olet menossa **verikokeeseen**, kerro lääkärillesi, että käytät Activelle-tabletteja, sillä estrogeeni voi vaikuttaa tiettyjen laboratoriotulosten tuloksiin.

Jos olet menossa leikkaukseen, keskustele lääkärisi kanssa. Vähentääksesi veritulpan riskiä sinun pitää ehkä lopettaa Activelle-tablettien ottaminen 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Lääkärisi kertoo sinulle, koska voit aloittaa hoidon uudelleen.

Lopeta Activelle-tablettien ottaminen

Jos sinulle tulee joku seuraavista tiloista, lopeta Activelle-tablettien ottaminen ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi:

- Jos sinulle puhkeaa uusi **migreenityyppinen päänsärky**
- Jos sinulle tulee **ihon tai silmien keltaisuutta** (*keltatauti*) tai muita maksan toiminnanhäiriöitä
- Jos **verenpaineesi nousee** kun otat Activelle-tabletteja
- Jos **tulet raskaaksi**

- Jos sinulle tulee **jokin tiloista**, jotka on lueteltu kohdassa 2. ”Älä ota Activelletabletteja”.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Eräät lääkeaineet voivat vähentää Activelletablettien vaikutusta:

- **Epilepsiaa** ehkäisevät aineet (kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini)
- **Tuberkuloosilääkkeet** (kuten rifampisiini ja rifabutiini)
- **HIV-infektioiden** hoitoon käytetyt lääkkeet (kuten nevirapiini, efavirensi, ritonaviiri ja nelfinaviiri)
- **Mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Muut lääkeaineet voivat lisätä Activelletablettien vaikutusta:

- **Ketokonatsolia** (sienilääke) sisältävät valmisteet.

Kerro lääkäriillesi tai apteekkiin jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, rohdosvalmisteita tai muita luonnontuotteita.

Activelletablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai erikseen.

Raskaus ja imetys

Älä ota Activelletabletteja jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Activelletableteilla ei ole vaikutusta koneiden käyttöön eikä turvalliseen ajamiseen.

Tärkeää tietoa Activelletablettien sisältämistä aineista:

Activelletabletit sisältävät laktoosia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriisi ennen kuin otat näitä tabletteja.

3. MITEN ACTIVELETTE-TABLETTEJA KÄYTETÄÄN

Ota Activelletabletit aina siten, kuin hoitava lääkärisi on kertonut. Jos olet epävarma jostain, tarkista asia lääkäriltäsi tai apteekin henkilökunnalta.

Ota yksi tabletti kerran päivässä, mieluummin samaan aikaan päivästä

Tabletti niellään vesilasillisen kera.

Ota tabletti joka päivä ilman keskeytyksiä. Kun päiväripakkauksen kaikki 28 tablettia on otettu, hoitoa jatketaan seuraavan päiväripakkauksen tableteilla.

Katso päiväyriastian käyttöohjeet pakkausselosteen lopusta, kohdasta ”KÄYTTÖOHJEET”.

Voit **aloittaa Activellet-hoidon** minä päivänä tahansa. Jos kuitenkin siirryt jaksottaisesta hormonikorvaushoitovalmisteesta Activelletablettien käyttöön, hoito tulee aloittaa heti vuodon loputtua.

Vaihevuosioireita hoidettaessa tulee oireiden lievittämisessä käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Keskustele lääkärisi kanssa, jos oireesi eivät ole lievittyneet kolmen kuukauden hoidon jälkeen.

Jos otat enemmän Activelletabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Activelletabletteja kuin sinun pitäisi, tai jos esimerkiksi lapsi on ottanut vahingossa Activelletabletteja, keskustele asiasta hoitavan lääkärisi tai sairaalan kanssa riskin arvioimiseksi ja saadaksesi ohjeita. Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Jos unohtat ottaa Activelle-tabletin

Jos unohtat ottaa tabletin tavalliseen aikaan, ota se seuraavan 12 tunnin aikana. Jos yli 12 tuntia on kulunut, jatka hoitoa seuraavana päivänä tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta unohtuneen tabletin sijasta.

Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä, jollei sinulta ole poistettu kohtua.

Jos lopetat Activelle-tablettien käytön

Jos haluat lopettaa Activelle-tablettien käytön, keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Lääkärisi selittää sinulle hoidon lopettamisen seuraukset ja kertoo muista mahdollisista hoitovaihtoehtoista.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Activelle-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

Emättimen verenvuoto Activelle-tablettien käytön aikana

Activelle-hoito ei aiheuta säännöllistä kuukausittaista vuotoa, mutta hoidon alussa monilla naisilla on vähäistä verenvuotoa tai tiputtelua.

Jos sinulla on läpivuotoa tai tiputtelua, etenkin ensimmäisten hormonikorvaushoitokuukausien aikana, ei yleensä ole syytä huoleen.

Ota kuitenkin yhteyttä lääkäriisi niin pian kuin mahdollista:

- jos vuoto jatkuu pidempään kuin muutaman ensimmäisen kuukauden ajan
- jos vuoto alkaa käytettyäsi hormonikorvaushoitovalmisteita jo jonkin aikaa
- jos vuoto jatkuu hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkärisi saattaa kysyä Activelle-hoidon aikaisista emättimen verenvuodoista määräaikaistarkastuksissa. Hoitoa saattaa helpottaa, jos pidät mahdollisista vuodoista päiväkirjaa.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavan yleisen käytännön mukaan:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

Yleinen (saattaa esiintyä 1-10 käyttäjällä sadasta)

Melko harvinainen (saattaa esiintyä 1-10 käyttäjällä tuhannesta)

Harvinainen (saattaa esiintyä 1-10 käyttäjällä 10 000:sta)

Hyvin harvinainen (esiintyy harvemmillä kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleiset haittavaikutukset

- Emättimen verenvuoto.

Yleiset haittavaikutukset

- Emättimen hiivatulehdus tai emätintulehdus
- Kohdun limakalvon liikakasvu (endometriumin hyperplasia)
- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Selkä- tai niskakipu
- Kipua käsissä tai jaloissa
- Päänsärky.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Masentuneisuus tai sen vaikeutuminen
- Hermostuneisuus
- Huimaus
- Migreeni (katso ”Lopeta Activelle-tablettien ottaminen” kohdassa 2.)
- Kipu tai epämiellyttävä tunne rinnoissa
- Turvotus tai epämiellyttävä olo vatsassa
- Nesteen kertymisestä johtuva painonnousu
- Käsien tai jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema)
- Jalkakrampit
- Närästys (ruuansulatushäiriö)
- Akne
- Hiustenlähtö
- Kutina tai nokkosihottuma.

Muita yhdistelmähormonikorvaushoitoon liittyviä haittavaikutuksia

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni/progestiiniainemien käytön jälkeen.

Kohdun limakalvon liikakasvu (endometriumin hyperplasia) ja syöpä (endometriumsyöpä)

Naisilla, joilla on kohtu jäljellä, on suurentunut riski sairastua kohdun limakalvon liikakasvuun (endometriumin hyperplasia). Pelkän estrogeenin pitkäaikainen käyttö lisää myös kohdun limakalvon syövän (endometriumsyövän) riskiä. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää huomattavasti tätä lisääntynyttä riskiä. Activelle-valmiste sisältää progestiinia.

Rintasyöpä

Jokaisella naisella on riski sairastua rintasyöpään riippumatta siitä, käyttääkö hän hormonikorvaushoitovalmisteita vai ei. Yli viiden vuoden ajan hormonikorvaushoitoa käyttäneillä naisilla on hieman lisääntynyt riski sairastua rintasyöpään verrattuna samanikäisiin naisiin jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitovalmisteita. Riski kasvaa hoidon keston myötä, mutta palaa normaalitasolle muutaman (korkeintaan viiden) vuoden kuluttua hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen. Riski näyttää olevan korkeampi naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progesteroniyhdistelmää verrattuna pelkkää estrogeenia käyttäviin naisiin. Jotta rintasyöpä voitaisiin todeta mahdollisimman varhain, on tärkeää, että tarkastat rintasi säännöllisesti ja keskustele mahdollisista muutoksista lääkärisi kanssa. Käy säännöllisesti myös terveystarkastuksissa, myös mammografiassa. Jos rintasyövän riski huolestuttaa sinua, keskustele lääkärisi kanssa hormonihoidon riskeistä ja hyödyistä.

Syvät laskimoveritulpat

Jokaisella naisella on riski saada veritulppa riippumatta siitä, käyttääkö hän hormonikorvaushoitovalmisteita vai ei.

Hormonikorvaushoito saattaa suurentaa laskimoveritulppien riskin kaksin-kolminkertaiseksi, erityisesti ensimmäisen hoitovuoden aikana. Ne eivät ole aina vakavia, mutta ne saattavat tarvita hoitoa.

Sinulla on myös suurempi todennäköisyys saada veritulppa:

- Jos olet huomattavan ylipainoinen
- Jos sinulla on aikaisemmin ollut veritulppa, tai sinulla on ollut veren hyytymiseen liittyviä ongelmia, joita on jouduttu hoitamaan lääkityksellä, kuten varfariinilla
- Jos jollakin lähisukulaisellasi on ollut veritulppia
- Jos sinulla on ollut keskenmeno
- Jos olet vuoteenoma pidemmän aikaa leikkauksen, tapaturman tai sairauden vuoksi
- Jos sinulla on SLE (systemic lupus erythematosus, **autoimmuunikollageenitauti, joka voi vaikuttaa moniin elinjärjestelmiin**).

On riski, että sinulla on veritulppa, jos sinulle tulee:

- Kivuliasta turvotusta jalkaan
- Äkillistä rintakipua
- Hengitysvaikeuksia.

Mene lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Lopeta hormonikorvaushoitovalmisteiden käyttö, kunnes lääkärisi antaa luvan aloittaa niiden käytön uudestaan.

Sydänsairaus

Jos sinulla on joskus ollut angina pectoris tai sydänkohtaus, keskustele lääkärisi kanssa hormonikorvaushoitovalmisteiden riskeistä ja hyödyistä.

Hormonikorvaushoitovalmisteiden hyödyllisistä vaikutuksista riskiin sairastua sydän- ja verisuonitautisairauksiin ei ole näyttöä. Kahden kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että naisilla, jotka käyttivät toisentyypistä estrogeeni/progestiiniyhdistelmää kuin mitä Activelle sisältää, oli hieman lisääntynyt riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ensimmäisen hoitovuoden aikana. Muista hormonikorvaushoitovalmisteista on vain rajallinen määrä tietoa tutkimuksista, joissa niiden vaikutusta sydän- ja verisuonisairauksien riskiin on tutkittu.

Aivohalvaus

Sinulla saattaa olla hieman suurempi riski saada aivohalvaus jos käytät hormonikorvaushoitovalmisteita.

Muita aivohalvauksen riskiä lisääviä tekijöitä ovat:

- Ikääntyminen
- Korkea verenpaine
- Tupakointi
- Liiallinen alkoholin käyttö
- Rytmihäiriöt.

Jos sinulle tulee:

- selittämättömiä migreenityyppisiä päänsärkyjä, joihin joko kuuluu näköhäiriöitä tai ei.

Mene lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Lopeta hormonikorvaushoitovalmisteiden käyttö, kunnes lääkärisi antaa luvan aloittaa niiden käytön uudestaan.

Munasarjasyöpä

Kliinisistä tutkimuksista on saatu jonkin verran näyttöä, että pelkkää estrogeenia sisältävien hormonikorvaushoitovalmisteiden käyttö pidempään kuin 5 vuotta lisää riskiä sairastua munasarjasyöpään naisilla, joilta on poistettu kohtu. Vielä ei tiedetä, lisäävätkö muun tyyppiset hormonikorvaushoitovalmisteet munasarjasyöpän riskiä samalla tavalla.

Dementia

Ei ole näyttöä, että hormonikorvaushoito parantaisi muistamista, oppimista ja arviointikykyä (kognitiivisia toimintoja). Eräästä kliinisestä tutkimuksesta saatiin näyttöä, että dementian riski lisääntyi 65 vuotta vanhemmilla naisilla, jotka aloittivat toisenlaisen estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon kuin mitä Activelle sisältää. Ei tiedetä, koskevatko nämä tulokset myös naisia, jotka ovat aloittaneet hoidon nuorempana kuin 65-vuotiaana ja naisia, jotka saavat muita hormonikorvaushoitovalmisteita.

Sappirakon sairaus

Estrogeeni/progestiinihoidon jälkeen on raportoitu sappirakon sairautta.

Vaikutukset ihoon

Maksaläiskiä kasvoissa, ihon punoitusta mukaanlukien tulehdusta käsissä tai jaloissa (erythema multiforme), kychmyruusua tai mustelmankaltaista ihottumaa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai jos kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. ACTIVELLE-TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Activelle-tabletteja nimilippuun ja koteloon merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Activelle sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat estradioli ja noretisteroniasetaatti. Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg estradiolia (hemihydraattina) ja 0,1 mg noretisteroniasetaattia.
- Muut aineet ovat: Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, triasetiini ja talkki.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia ja pyöreitä, halkaisijaltaan 6 mm. Tabletteihin on painettu NOVO 291 toiselle puolelle ja Novo Nordiskin logo (APIS-härkä) toiselle puolelle.

Pakkauskoot:

28 kalvopäällysteistä tablettia

3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

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

Belgia - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgaria - Noviana™ филмирани таблетки

Tsekin tasavalta - Noviana potahované tablety

Tanska - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Saksa - Noviana

Unkari - Noviana filmtabletta
Islanti - Activelle® low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur
Irlanti - Activelle low 0.5mg/0.1mg film-coated tablets
Italia - Activelle® 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite
Latvia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
Liettua - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg - Activelle minor comprimés pelliculés
Alankomaat - Activelle filmomhulde tabletten
Norja - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Portugali - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
Romania – Noviana comprimate filmate
Slovenia - Noviana™ filmsko obložene tablete
Slovakia - Noviana filmom obalené tablety
Espanja - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Ruotsi - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Yhdistynyt kuningaskunta - Noviana film-coated tablets

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta

KÄYTTÖOHJEET

Kuinka päiväyrirasiaa käytetään

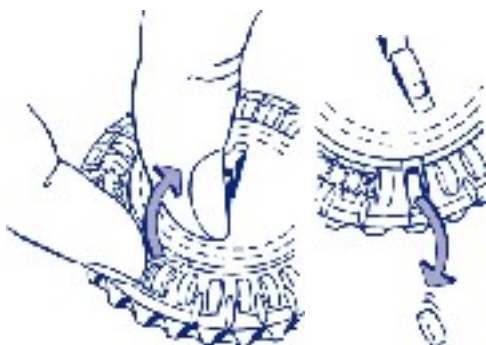
1. Päiväsoittimen asettaminen

Kierrä keskimmäistä levyä kunnes oikea viikonpäivä on muovisen kielekkeen kohdalla.



2. Kuinka ensimmäinen tabletti otetaan

Katkaise muovinen kieleke ja ota ensimmäinen tabletti ulos rasiasta.



3. Kierrä levyä joka päivä

Seuraavana päivänä kierrä läpinäkyvää levyä myötäpäivään päivä kerrallaan nuolen osoittamaan suuntaan. Ota ulos seuraava tabletti. Muista ottaa vain yksi tabletti kerran päivässä.

Läpinäkyvää levyä voi kiertää eteenpäin vasta sen jälkeen, kun tabletti on poistettu aukosta.

