

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
HATÁSERŐSSÉG(EK), ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK / FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Kereskedelmi) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Ausztria	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Belgium		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgium	Activelle minor comprimés pelliculés	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Bulgária		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Еviana филмирани таблетки	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Csehország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana potahované tablety	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Dánia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Kereskedelmi) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Észtország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Finnország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Franciaország		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Franciaország	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Németország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Magyarország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana filmtabletta	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Izland		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Kereskedelmi) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Írország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle Tablets	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Olaszország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film-rivestite	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Lettország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Litvánia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Luxemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgium	Activelle comprimés pelliculés	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Kereskedelmi) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Hollandia		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Hollandia	Activelle filmomhulde tabletten	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Norvégia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmbrasjert	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Portugal		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Dánia	Activelle	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Románia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana comprimate filmate	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Szlovákia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Szlovénia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Noviana filmsko obložene tablete	0,5 mg ösztradiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Kereskedelmi) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Spanyolország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Svédország		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánia	Activelle	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás
Nagy Britannia		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex United Kingdom	Noviana film-coated tablets	0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) + 0,1 mg noretiszteron-acetát	filmtabletta	szájon át történő alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ EMEA ÁLTAL ISMERTETETT INDOKLÁS

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ ACTIVELLE ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

Az Activelle 0,5 mg/0,1 mg folyamatos kombinációs hormonpótló terápiás készítmény, amely 0,5 mg ösztradiolt (E2) és 0,1 mg noretiszteron-acetátot (NETA) tartalmaz. Ép méhű, már nem menstruáló nőknek szánják, naponta egyszeri alkalmazásra. A jelenleg engedélyezett, 1 mg E2-t és 0,5 mg NETA-t tartalmazó Activelle-nél alacsonyabb erősségű, kisebb ösztrogén/progesztogén arányú készítmény.

A 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztésről 2008. március 3-án értesítették a CHMP-t, mivel Németország és Franciaország nem tartotta elfogadhatónak a kérelmet. Mindkét ország úgy vélte, hogy az Activelle 0,5 mg/0,1 mg méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságának igazolása a CHMP hormonpótló terápiás készítményekre vonatkozó iránymutatása (EMA/CHMP/021/97 rev 1) értelmében nem kielégítő. Az eljárás során megvitatandó kérdéseket tartalmazó kérdéslistát 2008. március 19-én véglegesítették. A következő két kérdést vitatták meg:

A méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosság

A kérelmezőt/forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy igazolja az Activelle 0,5 mg/0,1 mg méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát, az alábbi okok miatt:

- A méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságra vonatkozó adatok nem állnak összhangban a már nem menstruáló nők ösztrogénhiányos tüneteire alkalmazott hormonpótló terápiát szolgáló gyógyszerek klinikai vizsgálatára vonatkozó európai iránymutatással (EMA/CHMP/021/97 rev1).
- A méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonsági adatokat egy másik, 1,0 mg ösztradiolt és 0,1 mg noretiszteron-acetátot (NETA) tartalmazó kombinációs készítmény adatai alapján extrapolálták. Ebben a vizsgálatban a méhnyálkahártya-hiperplázia előfordulására vonatkozó kétoldalú 95%-os konfidencia-intervallum felső határa magasabb volt, mint a 2%-os felső határ, és ezért nem tekinthető elfogadhatónak.
- Az ösztrogént és progesztogént új, 0,5 mg/0,1 mg arányban tartalmazó kombináció méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságossága az Activelle már engedélyezett, 1 mg ösztradiolt és 0,5 mg NETA-t tartalmazó adagja alapján nem extrapolálható. Az Activelle már engedélyezett adagjában a NETA és az E2 aránya 1:2, míg az Activelle új erőssége esetében ez az arány 1:5.

A CHMP véleményének összefoglalása

Az Activelle 0,5 mg/0,1 mg folyamatos kombinációs hormonpótló terápiás készítmény, amely az ismert, rögzített kombinációjú Activelle-hez (1 mg E2/0,5 mg NETA) képest fél adag ösztradiolt (E2) és egyötöd adag noretiszteron-acetátot (NETA) tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy az E2 adagját 50%-kal, a NETA adagját pedig 80%-kal csökkentették. Ez az új készítmény tehát egy ismert progesztogént tartalmaz, az ismert, forgalomba hozott adagnál kisebb adagban, és az ösztrogént/progesztogént új arányban alkalmazza (1:5 az 1:2 helyett).

A már nem menstruáló nők ösztrogénhiányos tüneteire alkalmazott hormonpótló terápiát szolgáló gyógyszerek klinikai vizsgálatára vonatkozó iránymutatás (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1) szerint a méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságot az engedélyezés előtt kétséget kizáró módon igazolni kell. Kijelenti, hogy „az ösztrogén/progesztogén új kombinációja (pl. új adagolási rend vagy új hatáserősség) vagy rögzített kombinációban adott új progesztogén esetén a méhnyálkahártyára vonatkozó adatokra van szükség, kivéve az ismert progesztogének esetét, amelyeket ugyanolyan alkalmazási mód útján és az ösztrogénnel való ismert, rögzített kombinációban alkalmazottal megegyező progesztogénadagban alkalmaznak, amennyiben a méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonság a rögzített kombináció alapján extrapolálható, ha az ösztrogénexpozíció hasonló vagy kisebb”.

A fenti ajánlás szerint a kérelmező egy olyan vizsgálat adatait nyújtotta be (KLIM/PD/7/USA), amely az 1 mg E2 és 0,1 mg NETA kombinációjának méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát tanulmányozta. A CHMP néhány tagja azonban megjegyezte, hogy ez a vizsgálat nem igazolta az 1 mg E2 és 0,1 mg NETA kombinációjának méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát, mivel a méhnyálkahártya-hiperplázia megfigyelt gyakoriságára vonatkozó, kétoldali 95%-os konfidencia-intervallum felső határa 2,90% volt, és így meghaladta az elfogadható, 2%-os korlátot.

- A több, Európában a közelmúltban engedélyezett, szekvenciális és folyamatos ösztrogén/progesztin hormonpótló terápiás készítményre vonatkozó összesített adatok azt mutatják, hogy a hiperplázia vagy a méhnyálkahártyát érintő, súlyosabb kedvezőtlen kimenetelek előfordulása a kezelés első évében körülbelül 0,26% volt, ami jóval elmarad a hiperplázia KLIM/PD/7/USA vizsgálatban megfigyelt 0,8%-os előfordulásától. Az új kombináció nem vezethet a hiperpláziának a közelmúltban engedélyezett kombinációkhoz viszonyított nagyobb gyakoriságához.
- A proliferatív méhnyálkahártya aránya (71%) magasabb, ezzel szemben az atrófiás méhnyálkahártya aránya alacsonyabb (19%) volt a folyamatos kombinációk esetében vártnál. Ezenfelül egy 1 mg E2/0,1 mg NETA kombinációjával kezelt nőtől származó méhnyálkahártya-mintát „elváltozásos proliferatív” stádiumuként értékelték. Az európai iránymutatás szerint a méhnyálkahártya-biopsziával nyert mintákat standard kritériumok alapján az alábbi általános osztályokba kell sorolni: atrófiás, proliferatív, szekretáló, atípiá nélküli hiperplázia, atípiás hiperplázia, daganatos és egyéb. A KLIM/PD/7/USA vizsgálatban alkalmazott „elváltozásos proliferatív” besorolás nincs kellően meghatározva és nem általánosan elismert. Rendellenes méhnyálkahártyának felel meg, és a hiperpláziától történő elkülönítése nem igazán egyértelmű.
- A méhnyálkahártya-hiperplázia incidencia arányszámának és a 95%-os konfidencia-intervallumnak a kiszámításához, amennyiben a biopszia során elégtelen szövetszövetmennyiséget vettek le és a méhnyálkahártya vastagsága ≥ 5 mm, a biopsziát meg kell ismételni, vagy a beteget a számításból ki kell zárni. Ebben a vizsgálatban 7 minta esetében volt a szövet mennyisége elégtelen és a méhnyálkahártya vastagsága 4 mm-nél nagyobb (a méhnyálkahártya vastagságára vonatkozó küszöbérték 4 mm volt). Következésképpen ezt a 7 mintát ki kellett volna zárni a végleges számításból.

Figyelembe véve a fenti pontokat, a CHMP egy részének az volt a véleménye, hogy az Activelle 0,5 mg/0,1 mg méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát a KLIM/PD/7/USA vizsgálat nem tudja alátámasztani.

A CHMP tagjainak többsége azonban támogatta a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által alkalmazott megközelítést, miszerint igen alacsony adagot alkalmazó alternatívát kíván biztosítani a kombinációs folyamatos hormonpótló terápiához. Tekintettel arra, hogy egyes tanulmányok azt támasztják alá, hogy a kombinált hormonpótló terápia negatív hatást gyakorol az emlőrák és a szív-érrendszeri szövődemények kockázatára, a hormonpótló terápiára vonatkozó általános ajánlás szerint kizárólag olyan nők kezelendők, akiknél az életminőségüket negatívan befolyásoló, súlyos tünetek lépnek fel.

A CHMP többsége úgy ítélte meg, hogy a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja megfelelően indokolta, hogy miért nem végeztek méhnyálkahártya-biopsziát alkalmazó vizsgálatot a tényleges adagra nézve, az Activelle 0,5 mg/0,1 mg kombinációval ellentétben.

A CHMP a 1) monoterápiában adott ösztrogének, 2) egymás után adott ösztrogén-progesztogén kombinációk és 3) folyamatosan adott ösztrogén-progesztogén kombinációk különböző adagjaival végzett számos más vizsgálat alapján úgy ítélte meg, hogy ésszerű és tudományosan elfogadható az az extrapoláció, hogy ez a folyamatosan adott, alacsony dózisu ösztrogén-progesztogén kombináció a méhnyálkahártya-hiperplázia lényegesen alacsonyabb gyakoriságát eredményezné a kétszeres ösztrogénadagot tartalmazó kombináció esetében megfigyelthez képest.

30 randomizált, kontrollált vizsgálat szisztematikus áttekintése során a közepes vagy nagy adagban alkalmazott ösztrogén-monoterápia a placebohoz képest a méhnyálkahártya-hiperplázia gyakoriságának szignifikáns növekedést eredményezett, és a gyakoriság a kezelés hosszabb időtartamával együtt nőtt (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). Ebben az áttekintésben a progesztogén folyamatos terápia formájában történő hozzáadása hatásosabban

csökkentette a méhnyálkahártya-hiperplázia kockázatát a hosszabb időtartamú kezelés mellett, mint a szekvenciális terápia. A progesztogén háromhavonta végzett alkalmazása esetén a hiperplázia gyakoribb előfordulását figyelték meg ahhoz képest, amikor a progesztogént szekvenciálisan, minden hónapban adták. A méhnyálkahártya-hiperplázia gyakoriságában 12 és 24 hónap elteltével a placebohoz képest nem mutatkozott szignifikáns különbség a folyamatosan adott ösztrogén-progesztogén kombinációk esetében. Ez a szisztematikus áttekintés tehát alátámasztja, hogy a folyamatosan alacsony dózissal végzett kombinációs kezelés – mint pl. az Activelle 0,5 mg/0,1 mg – elegendő védelmet nyújtana a méhnyálkahártya szempontjából.

További adatok a folyamatosan adott ösztrogén-progesztogén kombinációs termékek méhnyálkahártya hiperpláziára gyakorolt hatásairól

A kérelmezőt arra kérték, hogy nyújtsa be a klinikai és megfigyeléses vizsgálatokból származó esetleges kiegészítő adatokat, amelyek jelentőséggel bírnak a folyamatosan adott ösztrogén-progesztogén kombinációs termékeknek a méhnyálkahártya-hiperpláziára és a méhnyálkahártya daganatos megbetegedéseire gyakorolt hatásai szempontjából.

A CHMP véleményének összefoglalása

A CHMP megállapította, hogy a kérelmező az alábbi érvekkel támasztotta alá az Activelle 0,5 mg/0,1 mg méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát:

- a. a monoterápiában adott ösztrogének méhnyálkahártyára gyakorolt proliferatív hatása dózisfüggő,
- b. a monoterápiában adott ösztrogének ilyen proliferatív hatása időfüggő, különösen a nagy ösztrogénadagok esetén,
- c. a hosszú ideig tartó folyamatos kombinációs terápia nagyobb védelmet nyújt a méhnyálkahártya-hiperplázia vagy -karcinóma megelőzése terén, mint a szekvenciális terápia.

a. A monoterápiában adott ösztrogének proliferatív hatásának dózisfüggő jellege

A monoterápiában adott ösztrogének méhnyálkahártyára gyakorolt proliferatív hatásának dózisfüggő jellegét a KLIM/PD/11/USA vizsgálat adatai az E2-re (0,5 mg és 1 mg), Pickar és munkatársai pedig a konjugált lóeredetű ösztrogénekre nézve (CEE, 0,3–0,625 mg) megerősítették.

- A KLIM/PD/11/USA vizsgálat:

Ez a vizsgálat a csonttritkulás megelőzésére összpontosított, de a 2 év során a monoterápiában adott 0,5 mg vagy 1 mg E2 méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát is értékelték. Megjegyzendő, hogy a mintanagyság igen kicsi volt (22–29 nő), és a hiperplázia előfordulására nézve nem közölnek 95%-os konfidencia-intervallumokat. Az is megállapítható, hogy a méhnyálkahártya vastagságának medencei ultrahanggal végzett nyomon követése még a 0,5 mg E2 mellett is jelentős növekedést mutatott, amiről a placebocsoportban nem számoltak be. Így az adatok a hiperplázia előfordulásának dózisfüggő növekedése ellenére elégtelennek tekintendők ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni belőlük a 0,5 mg E2 méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát illetően.

- Pickar J. H. és munkatársai:

E vizsgálat célja az volt, hogy meghatározza az alacsony adagban adott (0,3, 0,45 és 0,625 mg), konjugált lóeredetű ösztrogénekkel (CEE) végzett 2 éves kezelés méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát. Az adatok dózis-válasz összefüggés meglétére utalnak a monoterápiában adott CEE és a hiperplázia kockázata között. A KLIM/PD/11/USA vizsgálatához hasonlóan a mintanagyság itt is túl kicsinek tekinthető ahhoz, hogy határozott következtetést lehessen levonni a méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságot illetően.

Következésképpen a CHMP arra a megállapodásra jutott, hogy a monoterápiában adott ösztrogének méhnyálkahártyára gyakorolt proliferatív hatása az ösztrogének adagjától függ. A CHMP néhány tagja azonban úgy vélte, hogy még ha a hiperplázia megfigyelt előfordulása az új, 0,5 mg E2/0,1 mg

NETA adag mellett alacsonyabb is lenne, mint az 1 mg E2/0,1 mg NETA kombináció esetében megfigyelt előfordulás, nem bizonyították kétséget kizáróan, hogy az európai iránymutatásnak megfelelő, elfogadható tartományban lesz.

b. A monoterápiában adott ösztrogének proliferatív hatásának időtartamtól függő jellege

Elfogadott tény, hogy a monoterápiában alkalmazott ösztrogének ép méhű nőknél végzett alkalmazásához a hiperpláziának a kezelés időtartamával fokozatosan növekvő előfordulása társul. A CHMP néhány tagjának azonban az volt a véleménye, hogy a benyújtott adatok nem elegendők annak alátámasztásához, hogy a 0,5 mg E2 esetében nem ez a helyzet. A KLIM/PD/11/USA vizsgálat mintanagysága túl kicsinek tekinthető ahhoz, hogy határozott következtetést lehessen levonni a 0,5 mg E2 méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát illetően, még a 2 évig tartó kezelés esetében is. Pickar J. H. és munkatársai szerint a kezelés időtartama és a hiperplázia előfordulása közötti összefüggést a CEE alacsony, 0,3 mg-os adagja mellett is megfigyelték.

c. A folyamatos kombinációs terápia és a szekvenciális terápia összehasonlítása a méhnyálkahártya-hiperplázia vagy -karcinóma megelőzése terén

A Cochrane-áttekintés (Lethaby et al 2004) és a rendelkezésre álló megfigyelési adatok elemzése (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hull 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) arra utal, hogy amennyiben a kezelést ciklusonként legalább 12 napon progesztogénnel egészítik ki, ez csökkenti – de nem feltétlenül szünteti meg teljesen – a méhnyálkahártya ösztrogén-monoterápia által kiváltott daganatos megbetegedésének megnövekedett előfordulását, valamint hogy a folyamatos kombinációs hormonpótló terápia nem növeli a méhnyálkahártya daganatos megbetegedésének kockázatát. A CHMP azonban megállapította, hogy a tanulmányozott hatáserősségek között nem szerepelt a 0,5 mg E2/0,1 mg NETA kombináció. Az egyetlen vizsgálat, amely a NETA 0,1 mg-os adagját tanulmányozta, a Novo Nordisk KLIM/PD/7/USA vizsgálata volt, amelyet a CHMP tagjainak egy része nem tartott meggyőzőnek. Ezért a NETA nagyobb adagjára vagy más progesztogénekre vonatkozó adatokat nem lehet a NETA 0,1 mg-os adagjára extrapolálni.

Figyelembe véve a fenti érveket, a CHMP tagjainak többsége azon a véleményen volt, hogy az ismert adatok igazolják az ösztrogén-progesztogén kombinációs kezelések bizonyos típusainak jelentőségét a méhnyálkahártya daganatos megbetegedéseinek kockázata szempontjából. Ezek az adatok a méhnyálkahártya-hiperpláziára gyakorolt hatásokra vonatkozó adatokkal együtt meggyőzően alátámasztják azt a feltevést, hogy a folyamatos kombinációs terápia mind a hiperpláziával, mind a neopláziával szemben védi a méhnyálkahártyát, amely védő hatás a jelek szerint relatív és abszolút értelemben egyaránt fennáll (azaz kisebb kockázatot jelent, mint a nem kezelt nőket érő kockázat), és úgy tűnik, hogy a kezelés időtartamával együtt nő. Ez a megállapítás összhangban van a kiegészítésként alkalmazott progesztogének méhnyálkahártyára gyakorolt, ismert farmakodinámiai hatásaival, pl. az ösztrogénreceptorok (ER) sűrűségének csökkenésével és a méhnyálkahártya atrófiájával. Mindezen adatok alapján a CHMP többségének az volt a véleménye, hogy a 0,5 mg ösztradiolt/0,1 mg NETA-t tartalmazó Activelle biztonságos a méhnyálkahártya hiperpláziájának és neopláziájának kockázata szempontjából, és pozitív haszon/kockázat profil mellett biztosítja a hormonpótlás szükséges, alacsony dózisú alternatíváját.

INDOKOLÁS

Mivel:

- a 0,5 mg ösztradiolt/0,1 mg NETA-t tartalmazó Activelle méhnyálkahártyával kapcsolatos biztonságosságát a benyújtott adatok kielégítően alátámasztják.
- a méhnyálkahártya-hiperplázia mértékét illetően az 1 mg ösztradiolt/0,1 mg NETA-t tartalmazó készítménnyel végzett vizsgálat megfelelő védő hatást jelez, bár a hiperplázia gyakorisági becslésének felső konfidenciahatára meghaladja az iránymutatásban szereplő ajánlást.
- a hiperplázia kockázata a 0,5 mg ösztradiolt/0,1 mg NETA-t tartalmazó Activelle mellett alacsonyabb, mint az 1 mg ösztradiolt/0,1 mg NETA-t tartalmazó készítmény esetén – a kereskedelmi forgalomban kapható hormonpótló készítményhez képest feleakkora adagot tartalmaz.
- a megítélés szerint a méhnyálkahártyának a hiperplázia túlzott kockázatával (és végül a méhnyálkahártya daganatos megbetegedésével) szembeni védelméhez elegendő, ha a kezelést a havi kezelési ciklus 12 napján progesztogénnel egészítik ki, és még a hosszabb időszakok, illetve a folyamatos kombinációs kezelés is növekvő védő hatást fejt ki.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély(ek) kiadását, amely(ek) tekintetében az Activelle-re és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Activelle és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 0,5 mg/0,1 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) és 0,1 mg noretiszteron-acetát filmtablettánként.

Segédanyag: 37,5 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, bikonvex, 6 mm átmérőjű tabletták. A tabletták egyik oldalán "NOVO 291", a másik oldalán "APIS" bevésés szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ösztrogénhiányos tünetek hormonpótló kezelése nőknél, a menopauza után több mint egy évvel.

65 év feletti nők kezelésével kapcsolatosan kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Activelle intact uterusú nők részére szánt folyamatos-kombinált hormonpótló kezelés. Naponta egyszer, szájon át, egy tablettát kell bevenni, megszakítás nélkül, lehetőleg mindig ugyanabban az időben.

A posztmenopauzális tünetek kezelésének elkezdésére és folytatására a legalacsonyabb hatékony adagot kell alkalmazni, a lehető legrövidebb ideig (lásd még 4.4 pont).

Magasabb hatóanyag-tartalmú készítményre, pl. Activelle 1 mg/0,5 mg tablettára való átállítást akkor kell fontolóra venni, ha a kezelésre adott válasz 3 hónap elteltével elégtelen, a tünetek nem enyhülnek kellőképpen.

Hormonpótló kezelésben nem részesülő amenorrhoeás nők vagy azok a nők, akik egy másik folyamatos-kombinált hormonpótló készítményről térnek át Activelle tablettára, a kezelést bármely tetszőleges napon elkezdhetik. Azoknál a nőknél, akik szekvenciális hormonpótló kezeléssel térnek át, rögtön a megvonásos vérzés befejeződése után kell a kezelést elkezdeni.

Ha a beteg elfelejtett bevenni egy tablettát, az elfelejtett tablettát a következő 12 óra alatt a lehető leghamarabb be kell venni. Egy adag kifejejtése, megnövelheti az áttöréses és a pecsételő vérzés valószínűségét.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Ismert, gyanított vagy az anamnézisben szereplő emlőrák.
- Ismert, vagy gyanított ösztrogén-függő malignus tumor (pl. endometriumrák).
- Diagnosztizálatlan genitális vérzés.
- Kezeletlen endometrium hyperplasia.
- Korábbi ismeretlen eredetű vagy jelenleg fennálló vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia).

- Aktív vagy nemrég történt artériás thromboemboliás betegség (pl. angina, myocardialis infarctus).
- Akut vagy az anamnézisben szereplő májbetegség, mindaddig, amíg a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem térnek vissza a normál értékekre.
- Porphyria.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Posztmenopauzális tünetek kezelésére a hormonpótló kezelés csak olyan tünetek esetén kezdhető el, amelyek hátrányosan befolyásolják az életminőséget. Minden esetben, legalább évente, gondosan mérlegelni kell a kezelés kockázatait és előnyeit, és a hormonpótló kezelést csak addig szabad folytatni, amíg a kezelés előnyei felülmúlják a kockázatokat.

Orvosi vizsgálat/Felülvizsgálat

A hormonpótló kezelés megkezdése vagy újakezdése előtt fel kell venni a beteg teljes személyes- és családi kórelőzményét. A fizikális vizsgálatokat (beleértve a kismencede és az emlők vizsgálatát) ennek, illetve az ellenjavallatoknak és a használatra vonatkozó figyelmeztetéseknek a figyelembevételével kell végezni. Javasolt a kezelés alatt a vizsgálatokat rendszeres időközönként elvégezni, amelyek gyakoriságát és mértékét egyénenként kell meghatározni. A nőket tanácsokkal kell ellátni, hogy milyenek azok, az emlőben észlelt elváltozások, amelyekről be kell számoljanak kezelőorvosuknak vagy a nővérnek (lásd alább az „Emlőrák” című szakaszt). A vizsgálatokat - beleértve a mammográfiát is - az egyén klinikai állapotának megfelelően módosított, jelenleg elfogadott szűrési gyakorlat szerint kell végezni.

Ellenőrzést igénylő állapotok

Ha az alább felsorolt állapotok bármelyike fennáll, vagy már előzőleg előfordult és/vagy súlyosbodott terhesség, illetve egy előző hormonkezelés alatt, a beteget fokozott gondossággal kell ellenőrizni. Figyelembe kell venni, hogy ezek a betegségek az Activelles-kezelés alatt kiújulhatnak vagy súlyosbodhatnak, különösen:

- Leiomyoma vagy endometriosis.
- Az anamnézisből ismert thromboemboliás betegségek, vagy azok rizikófaktorainak megléte (lásd alább).
- Ösztrogénfüggő tumorok kockázati tényezői, pl. elsőfokú rokonnál emlőrák fordult elő.
- Magasvérnyomás.
- Májbetegségek (pl. májadenoma).
- Diabetes mellitus angiopathiával vagy anélkül.
- Cholelithiasis.
- Migrén vagy (súlyos) fejfájás.
- Szisztémás lupus erythematosus
- Endometrium hyperplasia a kórtörténetben (lásd alább)
- Epilepszia
- Asztma
- Otosclerosis

A kezelés azonnali leállításának indokai

A kezelést le kell állítani abban az esetben, ha ellenjavallatot (lásd 4.3 pont) fedeznek fel, valamint az alábbi esetekben:

- Sárgaság vagy a májfunkció romlása
- A vérnyomás jelentős emelkedése
- Újkeletű, migrén típusú fejfájás

Endometrium hyperplasia

Az endometrium hyperplasia és carcinoma kockázata fokozott, ha önmagában ösztrogént adagolnak huzamosabb időn keresztül (lásd 4.8 pont). A nem hysterectomizált nőknél egy progesztagén ciklusonként legalább 12 napig történő kiegészítő adása, nagymértékben csökkenti ezt a kockázatot.

Áttöréses vagy pecsételő vérzés felléphet a kezelés első hónapjaiban. Ha az áttöréses vagy pecsételő vérzés huzamosabb ideje folytatott kezelés után jelentkezik, vagy a kezelés megszakítása után is folytatódik, az okot ki kell vizsgálni, beleértve esetleg az endometrium biopsziát is, az endometrium rosszindulatú elváltozásának kizárása érdekében.

Emlőrák

Egy randomizált placebo-kontrollos vizsgálat, a WHI (Women's Health Initiative) és epidemiológiai vizsgálatok, beleértve az MWS (Million Women Study) vizsgálatot, az emlőrák kockázatának emelkedéséről számoltak be azoknál a nőknél, akik ösztrogént, ösztrogén-progesztagén kombinációt vagy tibolont tartalmazó hormonpótló kezelésben részesültek több éven keresztül (lásd 4.8 pont). Minden hormonpótló kezelés esetén az alkalmazás kezdete után néhány éven belül egy többletkockázat válik nyilvánvalóvá, és ez a kockázat az alkalmazás idejével emelkedik, de a kezelés leállítása után néhány (legfeljebb öt) éven belül visszatér a kezdeti értékre.

Az MWS-vizsgálatban az emlőrák relatív kockázata konjugált equin ösztrogén (CEE) vagy ösztradiol (E2) esetén magasabb volt, ha azzal együtt akár szekvenciálisan, akár folyamatosan egy progesztagént adtak, függetlenül a progesztagén típusától. Nem igazolódtott, hogy az eltérő alkalmazási mód eltérő mértékű kockázatot jelentene.

A WHI-vizsgálatban az alkalmazott folyamatos-kombinált konjugált equin ösztrogén és medroxi-progeszteron-acetát (CEE + MPA) tartalmú gyógyszer a placebóhoz viszonyítva kissé nagyobb méretű emlőrákkal és gyakoribb lokális nyirokcsomó metasztázisokkal társult.

A hormonpótló kezelés, különösen az ösztrogén-progesztagén kombinációs kezelés növelheti a mammográfiás felvételek denzitását, ami hátrányosan befolyásolhatja az emlőrák radiológiai felismerését.

Vénás thromboembolia

A hormonpótló kezeléshez a vénás thromboembolia (VTE) kialakulásának fokozott relatív kockázata társul, mint pl. mélyvénás thrombosis vagy tüdőembólia. Egy randomizált, kontrollos vizsgálat és epidemiológiai vizsgálatok során azt találták, hogy hormonpótló kezelésben részesülők esetén a kockázat 2-3-szor nagyobb, a hormonpótló készítményeket nem alkalmazókhöz képest. Becslések szerint 5 éves periódus alatt 1000, hormonpótló kezelésben nem részesülő 50-59 éves nő közül 3 esetben, míg 1000, hormonpótló kezelésben nem részesülő 60-69 éves nő közül 8 esetben várható VTE jelentkezése. Ezen felül, 5 éves periódus alatt 1000, egészséges, hormonpótló kezelésben részesülő 50-59 éves nő esetén további 2-6 (legjobb becslés = 4) illetve 1000, egészséges, hormonpótló kezelésben részesülő 60-69 éves nő esetén további 5-15 (legjobb becslés = 9) VTE jelentkezése várható. Az efféle esetek előfordulása valószínűbb a hormonpótló kezelés első évében, mint később.

A vénás thromboembolia általánosan elfogadott kockázati tényezői a beteg személyes- és családi anamnézisében szereplő vénás thromboembolia, a súlyos elhízás (testtömeg-index $> 30 \text{ kg/m}^2$) és a szisztémás lupus erythematosus (SLE). Nincs konszenzus a visszértágulat lehetséges szerepéről a vénás thromboembolia kialakulásában.

Fokozott a VTE kockázata azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében VTE vagy ismert thrombophylia szerepel. A hormonpótló kezelés tovább fokozhatja ezt a kockázatot. A személyes, vagy a közeli hozzátartozó anamnézisében szereplő thromboembolia vagy ismétlődő spontán vetélés kivizsgálást igényel a thrombophyliás hajlam kizárása érdekében. A thrombophyliás tényezők gondos kivizsgálásának befejezéséig, illetve az antikoaguláns kezelés elkezdéséig, a hormonpótló kezelést ellenjavalltnak kell tekinteni. Azoknál a nőknél, akik már antikoaguláns kezelésben részesülnek, gondosan mérlegelni kell a hormonpótló kezelés alkalmazásának haszon – kockázat arányát.

A vénás thromboembolia kockázata átmenetileg fokozódhat elhúzódó immobilizáció, súlyos trauma vagy nagy műtét esetén. Mint minden posztoperatív állapotban lévő betegnél, a műtétet követő VTE kialakulásának megelőzése érdekében a megelőző intézkedésekre szigorúan ügyelni kell. Ha a tervezett műtét után valószínűleg hosszantartó ágynyugalomra lesz szükség, különösen hasi műtét vagy az alsó végtagokon végzett ortopédia műtét esetén, ha lehetőség van rá, mérlegelni kell a hormonpótló kezelés műtét előtt, 4-6 héttel történő átmeneti leállítását. A kezelést csak akkor szabad ismét elkezdeni, ha a beteg teljes mobilizálása megtörtént.

Ha a terápia elkezdése után vénás thromboembolia alakulna ki, a kezelést abba kell hagyni. A betegnek meg kell mondani, hogy thromboemboliára utaló tünet észlelése esetén (pl. a láb fájdalmas duzzanata, hirtelen mellkasi fájdalom, légszomj), haladéktalanul lépjen kapcsolatba orvosával.

Koszorúér-betegség

Nincs arra vonatkozó randomizált, kontrollos vizsgálatból származó bizonyíték, hogy a folyamatos-kombinált konjugált ösztrogén és medroxi-progeszteron-acetát (MPA) kezelés cardiovascularis szempontból előnyös lenne. Két nagy klinikai vizsgálat (a WHI és a HERS azaz a Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) a használat első évében a cardiovascularis morbiditás kockázatának lehetséges növekedését mutatta, és összességében nem mutatott ki előnyt. Más hormonpótló készítményekkel kapcsolatos, a cardiovascularis morbiditásra vagy mortalitásra gyakorolt hatásra vonatkozó, randomizált kontrollos vizsgálatokból származó adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre. Ezért bizonytalan, hogy ezek az adatok más hormonpótló készítményre is érvényesek-e.

Agyi vascularis történet (Stroke)

Egy széles körű, randomizált klinikai vizsgálat (a WHI-vizsgálat) másodlagosan azt az eredményt adta, hogy egészséges nők kombinált konjugált ösztrogénnel és MPA-val történő kezelése során az ischaemiás stroke fokozott kockázata áll fenn. Becslések szerint 5 éves periódus alatt 1000, hormonpótló kezelésben nem részesülő 50-59 éves nő közül 3 esetén, míg 1000, hormonpótló kezelésben nem részesülő 60-69 éves nő közül 11 esetén várható stroke jelentkezése. A becslések szerint, 5 évig konjugált ösztrogén és MPA kezelésben részesülő 1000, 50-59 éves nő esetén további 0 és 3 közötti (legjobb becslés = 1), illetve konjugált ösztrogén és MPA kezelésben részesülő 1000, 60-69 éves nő esetén további 1 és 9 közötti (legjobb becslés = 4) eset jelentkezése várható. Nem ismert, hogy a megnövekedett kockázat más hormonpótló készítményekre is érvényes-e.

Petefészekrák

Néhány epidemiológiai vizsgálatban a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló készítményekkel történő hosszú ideig (legalább 5-10 évig) tartó kezelés a hysterectomizált nőknél a petefészekrák fokozott kockázatával járt. Vitatott, hogy a kombinált hormonpótló készítmények hosszú távú alkalmazásának kockázata különbözik-e a csak ösztrogént tartalmazó készítményeknél tapasztalható kockázattól.

Egyéb állapotok

Mivel az ösztrogének folyadékretenciót okozhatnak, ezért szív- és vesediszfunkció esetén a beteget gondosan figyelni kell. Végstádiumban lévő vesebetegek fokozott megfigyelése szükséges, mert várható, hogy az Activelle keringő hatóanyagainak vérszintje megemelkedik.

A már meglévő hypertriglyceridaemiában szenvedő nők ösztrogén vagy hormonpótló kezelése során szoros felügyelet szükséges, mert ösztrogén-kezeléssel összefüggésben leírták, hogy ebben az állapotban a plazma-trigliceridszint jelentős emelkedésének ritka esetei pancreatitishez vezettek.

Az ösztrogének megnövelik a pajzsmirigyhormon kötő globulin (Thyroid Binding Globulin - TBG) mennyiségét, ami megnöveli a teljes keringő pajzsmirigyhormon mennyiségét, amit a fehérjéhez kötött jódot (Protein-bound Iodine - PBI), a T4-szint (oszlop vagy radió-immunoassay) vagy T3-szint (radio-immunoassay) révén mérnek. A T3 rezin felvétel csökkent, ami a megemelkedett TBG-t tükrözi. A szabad T4- és a szabad T3-szintek nem változnak. A szérumban megemelkedhet más kötőfehérjék szintje, azaz a kortikoid kötő globulin (Corticoid Binding Globulin - CBG) mennyiségének növekedése a keringő kortikoszteroidok, ill. a nemihormon kötő globulin (Sex-hormon Binding Globulin - SHBG) mennyiségének növekedése a nem szteroidok keringő mennyiségének növekedéséhez vezet. A szabad vagy biológiailag aktív hormonkoncentrációk nem változnak. Más plazmafehérjék szintje megemelkedhet (angiotenzinogén/renin szubsztrát, alfa-I-antitripszin és cörluloplazmin).

Nincs egyértelmű bizonyíték a kognitív funkció javulására vonatkozólag. A WHI-vizsgálat néhány bizonyítékkal szolgált azzal kapcsolatban, hogy a várható demencia kockázata fokozott azoknál a nőknél, akiknél a folyamatos kombinált CEE és MPA kezelést 65 éves koruk után kezdik el. Nem ismert, hogy ezek az adatok fiatalabb posztmenopauzális nőkre vagy más hormonpótló készítményekre is érvényesek-e.

Az Activelle laktóz-monohidrátot tartalmaz. Az alábbi ritkán előforduló örökletes betegségek bármelyikében szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik: galaktóz intolerancia, laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz malabszorpció.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az ösztrogének és a progesztagének lebontása fokozott lehet olyan anyagok egyidejű adásakor, amelyekről ismert, hogy indukálják a gyógyszer-metabolizáló enzimeket, különösen a citokróm P450 enzimeket, mint az antikonvulzív szerek (pl. a fenobarbitál, a fenitoin, a karbamazepin) vagy mint az infekció ellenes gyógyszerek (pl. a rifampicin, a rifabutin, a nevirapin, az efavirenz). Bár a ritonavir és a nelfinavir erős inhibitoroként ismertek, ezzel szemben indukáló tulajdonságokat mutatnak szteroid hormonokkal történő együttes alkalmazás esetén. Az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövénykészítmények az ösztrogének és a progesztagének metabolizációját indukálhatják.

Klinikai szempontból, az ösztrogének és a progesztagének fokozott lebontása csökkent hatáshoz és a havivérzési profil megváltozásához vezethet.

Azok a hatóanyagok, pl. a ketokonazol, amelyek a hepatikus mikroszómális gyógyszermetabolizáló enzimek aktivitását gátolják, növelhetik az Activelle keringő hatóanyagainak szintjét.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt az Activelle szedése nem javallt.

Ha az Activelle-kezelés alatt terhesség következik be, a kezelést azonnal meg kell szakítani.

A rendelkezésre álló korlátozott számú adat a noretiszteron magzatra gyakorolt káros hatására utal. Az orális fogamzásgátlókban és a hormonpótló készítményekben használatos szokásos dózisonál nagyobb adag esetén leány magzatok masculinizációját figyelték meg.

A tévedésből ösztrogén és progesztagén kombinációjának kitett magzatokkal kapcsolatos legtöbb epidemiológiai vizsgálat eddigi eredményei nem utalnak teratogén vagy foetotoxicus hatásra.

Szoptatás

Szoptatás alatt az Activelle szedése nem javallt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Activelle tablettával végzett klinikai vizsgálat során a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hüvelyi vérzés volt. A vizsgálat 1. hónapja után a vizsgálatban részt vevő nők 11%-a, a 4. hónap után 15%-a, míg a 6. hónap végén 11%-a számolt be vérzésről vagy pecsételő vérzésről. Az összes olyan mellékhatás, amit a placebo kezeléshez viszonyítva nagyobb gyakorisággal figyeltek meg az Activelle tablettával kezelt betegeknél, és amely egy átfogó értékelés szerint lehetséges, hogy összefügg a kezeléssel, az alábbi táblázatban kerül bemutatásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100; < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000; < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000; < 1/1000$
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Vulvovaginális gombás fertőzés, lásd még "A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek".		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység, lásd még "A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei".	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Folyadékretenció, lásd még "Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók".	
Pszichiátriai kórképek			Depresszió vagy a depresszió súlyosbodása. Idegesség	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Migrén Szédülés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom Hányinger	Haspuffadás Dyspepsia	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Pruritus vagy urticaria Alopecia Acne	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás Nyakfájás Végtagfájdalom	Lábikragörcs	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Hüvelyi vérzés.	Az endometrium megvastagodása Vulvovaginális gombás fertőzés	Emlőfájdalom Kellemetlen érzés az emlőben.	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Perifériás oedema	

Emlőrák

Nagyszámú epidemiológiai vizsgálatból és egy randomizált placebo-kontrollos vizsgálatból, a Women's Health Initiative (WHI) vizsgálatból származó bizonyíték alapján, az aktuálisan hormonpótló készítményt szedő, vagy azt nemrég szedett nőknél az emlőrák teljes kockázata, a hormonpótló készítmény alkalmazásának növekvő időtartamával együtt növekszik.

A csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelésre vonatkozólag 51 vizsgálat (amelyeknél több mint 80%-ban a hormonpótló kezelés csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés volt) eredeti

adatainak újbóli elemzése és a Million Women Study epidemiológiai vizsgálat hasonló becsült relatív kockázatot adott, melyek sorrendben 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) és 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

Az ösztrogént és progesztagént tartalmazó kombinációs hormonpótló kezeléssel kapcsolatban számos epidemiológiai vizsgálat az emlőrák általánosan nagyobb kockázatáról számolt be, mint a csak ösztrogént tartalmazó kezelés esetén.

Az MWS arról számolt be, hogy a különböző típusú ösztrogén-progesztagén kombinációs hormonpótló kezelésben részesültek esetén az emlőrák kockázata nagyobb volt (relatív kockázat = 2,00, 95% CI: 1,88-2,12), mint a hormonpótló kezelést sohasem kapott nők esetén, de nagyobb volt a csak ösztrogénnel (relatív kockázat = 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) vagy tibolonnal (relatív kockázat = 1,45, 95% CI: 1,25-1,68) kezeltekhez viszonyítva is.

A WHI-vizsgálat 5,6 éven át történő ösztrogén-progesztagén (CEE+MPA) kombinációs hormonpótló kezelés után 1,24 (95% CI: 1,01-1,54) placebóhoz viszonyított becsült kockázatról számolt be minden, fenti kezelésben részesült esetén.

Az MWS- és a WHI-vizsgálatból számolt abszolút kockázat az alábbiakban kerül bemutatásra:

Az MWS a fejlett országokban ismert átlagos emlőrák incidenciával számolva a következő becsléseket szolgáltatta:

- Minden 1000, hormonpótló kezelést nem alkalmazó nő közül megközelítőleg 32 esetén várható, hogy 50 és 64 éves kora között emlőrákot diagnosztizálnak.
- 1000, aktuálisan hormonpótló kezelésben részesülő vagy nemrég részesült nő közül a megfelelő időszak alatt az alábbi számú további esetek várhatók:
 - A csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelést alkalmazók esetén
 - 5 éven át történő kezelés során 0 és 3 között (legjobb becslés = 1,5)
 - 10 éven át történő kezelés során 3 és 7 között (legjobb becslés = 5)
 - Az ösztrogén és progesztagén kombinációs hormonpótló kezelést alkalmazók esetén
 - 5 éven át történő kezelés során 5 és 7 között (legjobb becslés = 6)
 - 10 éven át történő kezelés során 18 és 20 között (legjobb becslés = 19)

A WHI-vizsgálatból származó becslés szerint, 50 és 79 év közötti nők 5,6 évig történő követése után további 8 invazív emlőrák eset lenne várható 10 000 női évenként, az ösztrogén + progesztagén (CEE + MPA) kombinációs hormonpótló kezelés miatt.

A vizsgálati adatokkal végzett számítások szerint a következők várhatók:

- 1000, placebo-csoportba tartozó nő közül,
 - 5 éven belül mintegy 16 esetben diagnosztizálnának invazív emlőrákot.
- 1000, ösztrogén + progesztagén (CEE + MPA) kombinációs hormonpótló kezelésben részesült nő közül az alábbi számú további eset lenne várható.
 - 5 évig tartó kezelés során 0 és 9 között (legjobb becslés = 4)

A hormonpótló kezelést alkalmazó nők további emlőrákos eseteinek száma nagymértékben hasonló azokéhoz, akik most kezdik el a kezelést, és független attól, hogy a kezelést hány éves korukban (45 és 65 éves koruk között) kezdik el (lásd 4.4 pont).

Endometriumrák

Intact uterus esetén az endometrium hyperplasia és az endometriumrák kockázata a csak ösztrogént tartalmazó hormonpótló kezelés időtartamának növekedésével párhuzamosan növekszik. Az epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok alapján a hormonpótló kezelést nem alkalmazó nőknél a kockázat legjobb becslése szerint, minden 1000 közül körülbelül 5-nél várható, hogy 50 és 65 éves kora között endometriumrákot diagnosztizálnak. A kezelés időtartamától és az ösztrogén adagjától függően az endometriumrák jelentett kockázattövekedése a csak ösztrogén kezelést alkalmazó nők esetén 2-12-szeres között változik a hormonpótló kezelést nem alkalmazókhöz viszonyítva. Az ösztrogén monoterápia kiegészítése egy progesztagénnel nagymértékben csökkenti ezt a megnövekedett kockázatot.

Forgalmazás utáni tapasztalatok:

A fent említett mellékhatásokon kívül az alábbiakban láthatók azok a spontán jelentett mellékhatások, amelyeknél az adatok átfogó értékelése után lehetséges, hogy az Activelle 1 mg/0,5 mg kezeléssel összefüggésbe hozhatók. Ezen spontán mellékhatások jelentési gyakorisága nagyon ritka ($<1/10\,000$ betegév). A forgalombahozatal után tapasztalt mellékhatásokat nem minden esetben jelentik, különösen, ha azok triviális és jól ismert mellékhatások. Az alábbi előfordulási gyakoriságokat ennek fényében kell értékelni:

- Jó- és rosszindulatú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is): endometriumrák.
- Pszichiátriai kórképek: Álmatlanság, szorongás, csökkent libidó, megnövekedett libidó
- Idegrendszeri betegségek és tünetek: Szédülés
- Szembetegségek és szemészeti tünetek: Látászavarok
- Érbetegségek és tünetek: Magasvérnyomás súlyosbodása
- Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: Dyspepsia, hányás
- Máj- és epebetegségek illetve tünetek: Epehólyag betegség, cholelithiasis, cholelithiasis súlyosbodása, ill. ismételt megjelenése
- A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: Seborrhoea, kiütés, oedema angioneurotica
- A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek: Endometrium hyperplasia, pruritus vulvovaginalis
- Laboratóriumi vizsgálatok eredményei: Testsúlycsökkenés, vérnyomásemelkedés

A szakirodalomban az ösztrogén/progesztagén kezeléssel összefüggésben az alábbi mellékhatásokat közölték:

- Ösztrogénfüggő jó- és rosszindulatú daganatok, pl. endometriumrák.
- A vénás thromboembolia, azaz a mélyvénás- alsó végtagi vagy medencevéna thrombosis és a tüdőembólia gyakoribb a hormonpótló kezelést alkalmazó nők körében, mint azoknál, akik nem alkalmaznak hormonpótló kezelést. (További információkért lásd a 4.3 és a 4.4 pontot).
- Myocardialis infarctus és stroke.
- Epehólyag-betegség
- A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vascularis purpura.
- Várható demencia (További információkért lásd a 4.4 pontot)

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén émelygés és hányás jelentkezhet. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: progesztagének és ösztrogének, fix kombinációk, ATC kód: G03FA01

Folyamatos-kombinált hormonpótló kezelésre szolgáló ösztrogén és progesztagén.

Ösztradiol: A hatóanyag, a szintetikus 17β -ösztradiol, amely kémiai és biológiai azonos az endogén humán ösztradiollal. Pótolja a változó korban lévő nők hiányzó ösztrogén-termelését és enyhíti a menopauzális tüneteket.

Noretiszteron-acetát: Mivel az ösztrogének serkentik az endometrium növekedését, a progesztagén nélkül adott ösztrogének megnövelik az endometrium hyperplasia és rák kockázatát. Egy progesztagén hozzáadása a nem hysterectomizált nőknél csökkenti, de nem szünteti meg teljesen az endometrium hyperplasia ösztrogén indukálta kockázatát.

A menopauzális tünetek a kezelés első néhány hete során enyhülnek. A 3. héten a 0,5 mg ösztradiollal kezelt csoportban a közepes és erős hőhullámok jelentkezésének átlaga a placebo-csoporthoz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan ($p \leq 0,001$) csökkent. Ez a csökkent érték a vizsgálat lezárásáig, a 24. hétig megmaradt.

Az Activelle 17 β -ösztradiolt és noretiszteron-acetátot tartalmazó folyamatos-kombinált hormonpótló kezelésre szolgáló gyógyszer, amit a ciklikus vagy szekvenciális hormonpótló kezelésnél tapasztalható rendszeres megvonásos vérzés elkerülése érdekében rendelnek. Amenorrhoea (nincs vérzés vagy pecsételő vérzés) a kezelés 6 hónapja alatt a kezelt nők 89%-nál volt tapasztalható. Vérzés és/vagy pecsételő vérzés a kezelés első 6 hónapja alatt a nők 11-15%-ánál jelentkezett.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Activelle orális alkalmazását követően a 17 β -ösztradiol abszorbeálódik a gastrointestinalis traktusból, a májban és más intestinalis szervekben first-pass metabolizmuson megy keresztül és 5-8 órán belül plazma-csúcskoncentrációt ér el. Két Activelle tabletta alkalmazását követően az átlagos plazma csúcskoncentráció 24 pg/ml (CV 38%) volt. A 17 β -ösztradiol felezési ideje kb. 15 óra. SHBG-hez (37%) és albuminhoz (61%) kötődve kering, miközben csak kb. 1-2%-a nem kötődik fehérjéhez. A 17 β -ösztradiol metabolizmusa főleg a májban és a bélben megy végbe, de a célszervekben is, és magában foglalja kevésbé aktív vagy inaktív metabolitok képződését, beleértve az öszttront, a katekolösztrogént és számos ösztrogén-szulfátot és -glükuronidot. A konjugált ösztrogének az epével választódnak ki, ahol hidrolizálódnak és reabszorbeálódnak (enterohepaticus cirkuláció), és biológiailag inaktív formában főként a vizeletbe választódnak ki.

Activelle tabletta orális alkalmazását követően a noretiszteron-acetát gyorsan felszívódik, és noretiszteronná (NET) alakul. A májban és más intestinalis szervekben first-pass metabolizmuson megy keresztül és (két Activelle tabletta alkalmazása után) 0,5-1,5 órán belül megközelítőleg 2,4 ng/ml CV 41% plazma-csúcskoncentrációt ér el. A NET terminális felezési ideje kb. 9-11 óra. A NET SHBG-hez (36%) és albuminhoz (61%) kötődik. A legfontosabb metabolitjai az 5 α -dihidro-NET és a tetrahidro-NET izomerjei, amelyek főleg a vizeletbe választódnak ki, mint szulfát- vagy glükuronid-konjugátumok.

Az ösztradiol farmakokinetikáját a noretiszteron-acetát nem befolyásolja.

Időseknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ösztrogének akut toxicitása alacsony. Tekintettel az egyes állatfajok között, illetve az állatok és az ember között fennálló jelentős különbségekre, a preklinikai vizsgálatok eredményei csak csekély mértékben prediktívek az emberen kifejtett hatására vonatkozólag.

Állatkísérletek az ösztradiol vagy az ösztradiol-valerát embriolethalis hatásait mutatták ki, már viszonylag kis dózisok alkalmazása esetén is. Az urogenitális rendszer malformációját és a hím foetusok feminizációját figyelték meg.

A noretiszteron, mint más progesztagén, a patkány és majom nőtény magzatok virilizációját okozza. Nagy noretiszteron dózisok esetén embriolethalis hatásokat tapasztaltak.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt mutatták, hogy azokon kívül, amiket az alkalmazási előírás más pontjai már tárgyaltak, nem jelent más, különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Kukoricakeményítő

Hidroxi-propilcellulóz

Talkum

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:
Hipromellóz
Glicerín-triacetát
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható. A tartály fénytől védve, a külső csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 x 28 db vagy 3 x 28 db filmtabletta naptáros adagoló tárcsá(k)ban és dobozban

A 28 db filmtablettát tartalmazó naptáros adagolótárcsa a következő 3 részből áll:

- Színes, átlátszatlan polipropilén alaplapp.
- Átlátszó polisztirol gyűrű alakú fedő.
- Színes, nem átlátszó polisztirol középső korong.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}
<{Tel}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerrel részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Activelle és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 0,5 mg/0,1 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

ösztadiol/noretiszteron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg ösztadiol (hemihidrát formájában) és 0,1 mg noretiszteron-acetát filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az Activelle laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

1 x 28 filmtabletta

3 x 28 filmtabletta

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható.
A tartály fénytől védve, a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGOLÓTÁRCSA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Activelle és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 0,5 mg/0,1 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ösztradiol/noretiszteron-acetát
Szájon át történő alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

28 filmtabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

7. A GYÁRTÓ

Novo Nordisk A/S

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Activelle és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 0,5 mg/0,1 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

ösztadiol/noretiszteron-acetát

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Activelle és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Activelle szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Activelle filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Activelle filmtablettát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ACTIVELLE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Activelle a hormonpótló kezelésre való gyógyszerek egy csoportjába, az úgynevezett folyamatos-kombinált hormonpótló kezelésre szolgáló gyógyszerek közé tartozik, melyeket megszakítás nélkül, mindennap szednek.

Az Activelle filmtablettát az ösztrogénszint csökkenésekor és a menstruáció megszűnésekor (menopauza idején) kialakuló kellemetlen tünetek, mint a hőhullámok, éjszakai izzadás és hüvelyszárazság enyhítésére rendelik.

Az Activelle azoknak a nőknek rendelhető, akiknek a méhét nem távolították el, és a menstruációjuk több mint egy éve szűnt meg.

65 évesnél idősebb nők Activelle-kezelésével kapcsolatosan csak kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

2. TUDNIVALÓK AZ ACTIVELLE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Activelle filmtablettát:

Amennyiben az alábbiak bármelyike is érvényes Önre, **beszéljen kezelőorvosával**. Ne kezdje el szedni az Activelle filmtablettát:

- Ha **túlérzékeny** (allergiás) az ösztradiolra, a noretiszteron-acetátra, vagy az Activelle egyéb összetevőjére. (A segédanyagok listája a 6. pontban a „További információk” alatt található.)
- Ha Önnek **emlőrákja** van, korábban volt, vagy arra van gyanú.
- Ha **méhnyálkahártyarákja** (endometriumrákja) van, vagy ilyen ösztrogénfüggő rákot gyanítanak.
- Ha bármilyen **hüvelyi vérzése van**, melyet orvosa még nem diagnosztizált.
- Ha a **méhnyálkahártyája túlzott mértékben megvastagodott** (endometrium hiperpláziája van) és ezt a betegséget nem kezelik.
- Ha **vérrög képződés alakult ki** Önnél (pl. mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia) vagy ez korábban nyilvánvaló ok nélkül, pl. műtétrel vagy terhességgel összefüggésben előfordult.

- Ha nemrég **szívrohama, szélütése** (sztrókja) volt vagy **anginája van**.
- Ha korábban **májbetegsége** volt, vagy jelenleg májbetegsége van, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei még nem tértek vissza a normál tartományba.
- Ha **porfíriája** (egy májenzim betegsége) van

Az Activelle fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Mondja meg kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi esetek fennállnak, (vagy fennálltak,) mert lehet, hogy orvosa emiatt kezelése szorosabb ellenőrzése mellett dönt. Ritkán ezek az állapotok kiújulhatnak vagy súlyosbodhatnak az Activelle-kezelés során:

- Ha **bármilyen méhnyálkahártyát érintő betegsége** van, olyan mint a mióma (jóindulatú szövetburjánzás), az endometriózis (méhnyálkahártya-szövet megjelenése a méhen kívül) vagy ha korábban a méhnyálkahártyája túlzott mértékben megvastagodott (endometrium hiperpláziája volt).
- Ha **kórelőzményében vérrögzépződés** (trombózis) vagy vérrögzépződésre hajlamosító kockázati tényező szerepel (ezek a kockázati tényezők és a vérrögzépződés tünetei a 4. pontban „*A kombinált hormonpótló kezelés egyéb mellékhatásai*” szakaszban vannak felsorolva).
- Ha **bármelyik közvetlen családtagjának emlőrákja**, vagy más ösztrogénnel kapcsolatos rákja (endometriumrákja) volt.
- Ha **magasvérnyomása** van.
- Ha **májbetegsége** van, mint pl. májadenóma (egy jóindulatú daganat).
- Ha **vese- vagy szívbetegsége** van.
- Ha **cukorbetegsége** vagy **epekőve** van.
- Ha **rágógörcse** (epilepsziája) vagy **asztmája** van.
- Ha **migrén rohamai** vagy **súlyos fejfájásai** vannak.
- Ha **szisztémás lupusz eritematózusza van, (SLE, ami egy autoimmun kollagén-betegség, mely több szervrendszert érinthet).**
- Ha **vérzsírszintje magas** (hipertrigliceridémia).
- Ha **otoszklerózisa** (néha terhesség kapcsán jelentkező hallásvesztése) van.

Orvosi vizsgálatok

Mielőtt elkezdené szedni az Activelle filmtablettát, orvosa tájékoztatni fogja a kezelés kockázatairól és előnyeiről (lásd még a 4. pontban „*A kombinált hormonpótló kezelés egyéb mellékhatásai*” részt). A hormonpótló kezelés megkezdése előtt és később a kezelés alatt rendszeres időközönként, a kezelőorvosa értékeli majd, hogy az Activelle a megfelelő kezelés-e Önnek.

Orvosa, általános egészségi állapota figyelembevételével meg fogja mondani, hogy milyen gyakran kell rendszeres orvosi vizsgálatokra járnia.

Ön is fokozott kockázatnak lehet kitéve, amennyiben közeli hozzátartozója (édesanyja, lánytestvére, anyai vagy apai nagymamája) súlyos betegségben pl. vérrögök képződésével járó betegségben vagy emlőrákban szenvedett. Emiatt mindig mondja meg orvosának, ha közeli hozzátartozója súlyosan megbetegszik, és azt is meg kell mondania, ha esetleg bármilyen változást észlel az emlőjében.

Ugyanúgy, ahogy orvosához rendszeresen orvosi vizsgálatra kell járnia, szintén meg kell tennie az alábbiakat:

- Rendszeresen **meg kell vizsgálnia emlőit**, hogy nem változtak-e meg, nem keletkezett-e a bőrön kis gödröcske, vagy a bőre nem húzódott-e be, nem változott-e meg a mellbimbó, vagy nem lát-e, illetve nem érez-e csomót.
- Menjen el a rendszeres **emlőszűrésre** (mammográfiára) és **méhnyakrákszűrésre**.

Ha **vérvizsgálatra van szüksége**, szóljon orvosának, hogy Activelle filmtablettát szed, mivel az ösztrogén befolyásolhatja bizonyos laboratóriumi vizsgálatok eredményeit.

Ha műtéti beavatkozás vár Önre, forduljon orvosához. Lehet, hogy a vérrögzépződés kockázatának csökkentése érdekében 4-6 héttel a műtét előtt abba kell hagynia ezeknek a tablettáknak a szedését. Orvosa fogja megmondani, hogy mikor kezdheti el újra a kezelést.

Hagyja abba az Activelle szedését

Ha az alábbi állapotok bármelyikének jelentkezését tapasztalja, hagyja abba az Activelle szedését és azonnal forduljon orvosához:

- Ha először alakul ki **migrén típusú fejfájása**.

- Ha a **bőre vagy a szeme besárgul**, vagy más májprobléma jelentkezik.
- Ha **vérnyomása magassá válik** mialatt Activelle tablettát szed.
- Ha **terhes lesz**.
- Ha a 2. pont „*Ne szedje az Activelle filmtablettát*” című szakaszában felsorolt **bármelyik állapot** bekövetkezik.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer csökkentheti az Activelle hatását:

- A **rángógörcs** (epilepszia) kezelésére való gyógyszerek (olyanok, mint a fenobarbital, a fenitoin és a karbamazepin).
- A **tbc (tuberkulózis)** kezelésére szolgáló gyógyszerek (olyanok, mint a rifampicin, a rifabutin).
- A **HIV-fertőzés** kezelésére való gyógyszerek (olyanok, mint a nevirapin, az efavirenz, a ritonavir és a nelfinavir).
- Az **orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövénykészítmények.

Más gyógyszerek erősíthetik az Activelle hatását:

- A **ketokonazolt** (egy gombaellenes hatóanyagot) tartalmazó gyógyszerek.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, a gyógynövény vagy a természetes eredetű készítményeket is.

Az Activelle egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A tablettákat étellel és itallal együtt vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Activelle filmtablettát, ha terhes vagy szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Activelle nem befolyásolja a gépek kezeléséhez vagy a biztonságos gépjárművezetéshez szükséges képességeket.

Fontos információk az Activelle egyes összetevőiről:

Az Activelle laktózt tartalmaz. Amennyiben bizonyos cukrokkal szemben érzékeny, forduljon orvosához, mielőtt elkezdené szedni az Activelle filmtablettát.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ACTIVEELLE FILMTABLETTÁT?

Az Activelle filmtablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer, egy tablettát vegyen be, minden nap lehetőleg ugyanabban az időben.

A tablettát egy pohár vízzel vegye be.

Megszakítás nélkül, minden nap vegyen be egy tablettát. Miután egy naptárdoboz mind a 28 tablettáját bevette, egyszerűen folytassa a következő naptárdoboz használatával.

A naptárdoboz használatával kapcsolatban lásd a „HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ” című részt a betegtájékoztató végén.

Az Activelle-kezelést bármely tetszőleges napon elkezdheti. Ha azonban Ön egy szekvenciális hormonpótló gyógyszerrel áll át, amely mellett havivérzés jelentkezik, a kezelést rögtön azután kezdje el, amint a havivérzés befejeződött.

Gyógyszerrendeléskor orvosának azt a legrövidebb ideig alkalmazandó, legalacsonyabb adagot kell szem előtt tartania, ami enyhíti az Ön tüneteit. Forduljon orvosához, ha a tünetei 3 hónapos kezelés után sem javulnak.

Ha az előírtnál több Activelle filmtablettát vett be:

Ha az előírtnál több Activelle filmtablettát vett be, vagy például egy gyermek véletlenül Activelle filmtablettát vett be, tanácsért és a kockázat megítélése érdekében forduljon orvoshoz vagy vegye fel a kapcsolatot a kórházzal. Az Activelle túladagolása rosszulletet vagy hányást okozhat.

Ha elfelejtette bevenni az Activelle filmtablettát:

Ha a szokásos időben elfelejtette bevenni a tablettáját, vegye be a következő 12 óra során. Ha már több mint 12 óra telt el, a következő nap a szokásos módon vegye be a tablettát. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Egy adag kihagyása az áttöréses és pecsételő vérzés valószínűségét növelheti, kivéve ha Önnél méheltávolítást végeztek.

Ha idő előtt abbahagyja az Activelle szedését

Ha szeretné abbahagyni az Activelle szedését, előbb beszéljen kezelőorvosával, aki elmagyarázza a kezelés abbahagyásának hatásait és megbeszéli Önnel az egyéb lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszernek, az Activelle filmtablettának is lehetnek mellékhatásai, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Vérzés az Activelle-kezelés alatt

Az Activelle nem okoz rendszeres havivérzést, de amikor először kezdik el szedni a tablettát, sok nő enyhe hüvelyi vérzést vagy pecsételő vérzést tapasztalhat.

Amennyiben áttöréses vagy pecsételő vérzése van, az rendszerint nem ad okot aggodalomra, különösen nem a hormonpótló kezelés első néhány hónapja során.

De a lehető leghamarabb forduljon orvoshoz:

- Ha a vérzés az első néhány hónapnál tovább tart.
- Ha a vérzés azután kezdődött, miután egy ideje már szedte a hormonpótló gyógyszert.
- Ha a vérzés a hormonpótló kezelés abbahagyása után is folytatódik.

A rendszeres orvosi vizsgálatok alkalmával orvosa megkérdezheti az Activelle-kezelés alatt tapasztalt hüvelyi vérzésekről. Segítséget jelenthet, ha az esetleges vérzéseket bejegyzí egy naptárba.

Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága a következő megállapodás szerint került meghatározásra:

Nagyon gyakori (10 beteg közül 1-nél többet érint)

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érint)

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érint)

Nagyon ritka (10 000 beteg közül 1-nél kevesebb beteget érint)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Nagyon gyakori mellékhatások:

- Hüvelyi vérzés

Gyakori mellékhatások:

- A nemi szervek gombás fertőzése vagy hüvelygyulladás
- A méhnyálkahártya túlzott mértékű megvastagodása (endometrium hiperplázia)
- Rosszullet
- Hasfájás (gyomor fájdalom)
- Hát vagy nyakfájás
- Kar vagy lábfájás
- Fejfájás

Nem gyakori mellékhatások

- Túlérzékenység (allergiás reakció)
- Depresszió kialakulása, vagy a fennálló depresszió rosszabbodása
- Idegesség
- Szédülés
- Migrén (lásd a 2. pontban a „*Hagyja abba az Activelle szedését*” című részt)
- Az emlőben jelentkező fájdalom vagy kellemetlen érzés
- Haspuffadás vagy a hasban (gyomorban) jelentkező kellemetlen érzés
- Folyadékvisszatartás által okozott testsúlynövekedés
- Kar- vagy lábduzzanat (perifériás ödéma)
- Lábikragörcs
- Gyomorégés (diszpepszia)
- Akne (gyulladt, gennyes pattanás)
- Hajhullás
- Viszketés vagy csalánkiütés

A kombinált hormonpótló kezelés egyéb mellékhatásai

Ösztrogén/progesztagén tartalmú gyógyszerek szedését követően a következő mellékhatásokat jelentették.

A méhnyálkahártya túlzott mértékű megvastagodása (endometrium hiperplázia) és méhnyálkahártyarák (endometriumrák)

Olyan nők esetén, akik nem estek át méheltávolításon, fokozott a kockázata annak, hogy a méhnyálkahártya túlzott mértékben megvastagodik (endometrium hiperplázia). Kizárólag ösztrogéntartalmú gyógyszerrel végzett, hosszantartó kezelés a méhnyálkahártyarák (endometriumrák) kockázatát is növeli. Az ösztrogén egy progesztagénnel együtt történő adása, mint az Activelle filmtablettában, nagymértékben csökkenti ezt a megnövekedett kockázatot.

Emlőrák

Minden nőnél fennáll az emlőrák kialakulásának kockázata, akár szed hormonpótló gyógyszert, akár nem. Ez a kockázat kissé fokozottabb azoknál a nőknél, akik több mint 5 évig alkalmaztak hormonpótló kezelést, mint azoknál az azonos korú nőknél, akik soha nem alkalmaztak hormonpótló kezelést. Ez a veszély növekszik a hormonpótló kezelés időtartamával, de a kezelés leállítása után néhány (legfeljebb 5) éven belül visszatér a normál szintre. A kockázat magasabbnak tűnik azoknál a nőknél, akik az ösztrogént progesztagénnel együtt alkalmazták, mint azoknál, akik csak ösztrogént használtak.

Annak érdekében, hogy egy, az emlőben jelentkező daganatot, amilyen hamar csak lehet, felismerjenek, fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze emlőit, hogy nem történt-e bennük valamilyen változás, és ha bármilyen változást észlel, beszélje azt meg orvosával. Szintén fontos, hogy elmenjen a rendszeres szűrésre, beleértve a mammográfiát is. Ha aggasztja az emlőrák kockázata, beszélje meg orvosával a hormonpótló kezelés hasznát és kockázatait.

Vérrögzépződés a mélyvénákban

Minden nőnél fennáll a vérrögzépződés kockázata, akár szed hormonpótló gyógyszert, akár nem.

A hormonpótló kezelés 2-3-szorosára növelheti a vénákban a vérrögzépződés kockázatát, különösen a kezelés első évében. Nem minden esetben súlyos, de kezelést tehet szükségessé.

Önnél is valószínűbb, hogy vérrög képződik:

- Ha nagyon túlsúlyos
- Ha korábban már keletkezett vérrög Önnél, vagy olyan vérrögzépződéssel kapcsolatos problémája volt, ami gyógyszeres, pl. warfarinnal történő kezelést tett szükségessé.
- Ha valamelyik közvetlen családtagjánál vérrögök keletkeztek.
- Ha vetélése volt.
- Ha műtét, sérülés vagy betegség miatt sokáig fekvésre kényszerül
- Ha az úgynevezett szisztémás lupusz eritematózusz betegségben szenved (SLE, ami **autoimmun kollagén-betegség, és több szervrendszert érinthet**)

Vérrögzépződés kockázatának lehet kitéve, amennyiben:

- Lába fájdalmasan megdagad.

- Hirtelen mellkasi fájdalom jelentkezik.
- Nehézlégzés lép fel.

A lehető leghamarabb kérjen orvosi segítséget. Hagyja abba a hormonpótló gyógyszer szedését egészen addig, amíg orvosa ezt nem mondja, hogy ismét szedheti.

Szívbetegség

Ha korábban bármikor anginája vagy szívrohamja volt, meg kell beszélnie orvosával a hormonpótló kezelés előnyeit és kockázatait.

Nincs bizonyíték arra vonatkozólag, hogy a menopauza idején történő hormonpótló kezelés a szív- és érrendszeri betegségek kockázatára kedvező hatást gyakorolna. Két klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy azoknál a nőknél, akik egy másik típusú, nem az Activelle filmtablettában lévő, ösztrogén/progesztagén kombinációt szedtek, a kezelés első évében kismértékben megemelkedett a szív- és érrendszeri betegség kockázata.

Más hormonpótló gyógyszerek szív- és érrendszeri betegségekkel kapcsolatos kockázatát elemző klinikai vizsgálatokból származó adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

Szélütés (Sztrók)

Ha hormonpótló gyógyszert szed, kissé magasabb lehet a szélütés kialakulásának kockázata.

A szélütés kialakulásának kockázatát az alábbiak is fokozzák:

- Idősebbé válás
- Magasvérnyomás
- Dohányzás
- Túlzott mértékű alkoholfogyasztás
- Szívritmuszavar

Ha Önnél

- Látászavarral járó vagy anélkül jelentkező, ismeretlen eredetű migrén típusú fejfájás alakul ki.

Azonnal menjen orvoshoz. Hagyja abba a hormonpótló gyógyszer szedését egészen addig, amíg orvosa ezt nem mondja, hogy szedheti.

Petefészekrák

Rendelkezésre áll néhány, klinikai vizsgálatból származó bizonyíték arra vonatkozólag, hogy az 5 évnél hosszabb, csak ösztrogénnel történő kezelés azok között a nők között, akiknek a méhét kivették, megnöveli a petefészekrák kialakulásának kockázatát. Még nem ismert, hogy más hormonpótló készítmények a kockázatot ugyanilyen módon növelik-e.

Elbutulás (demencia)

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a hormonpótló kezelés javítaná az emlékezési, tanulási és ítéletalkotási folyamatokat (kognitív funkciókat). Az egyik klinikai vizsgálatból rendelkezésre áll néhány bizonyíték arra vonatkozólag, hogy az intellektuális képességek elvesztésének (demencia) kockázata növekszik, azon 65 évesnél idősebb nők körében, akik az Activelle filmtablettáétól különböző, másik típusú ösztrogén/progesztagén kombinációval hormonpótló kezelést kezdtek. Nem ismert, hogy ezek az eredmények a 65 évesnél fiatalabb korban hormonpótló kezelést kezdő nőkre vagy más hormonpótló készítményt szedő nőkre is vonatkoznak-e.

Epehólyag betegség

Ösztrogén/progesztagén kezelést követően epehólyag betegségről számoltak be.

A bőrön jelentkező hatások

Az arcon megjelenő barna színezetű foltok, bőrvörösödés, beleértve a kézen vagy a lábon jelentkező gyulladást (eritéma multiforme), kiemelkedés keletkezését vagy horzsolásszerű kiütést.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ ACTIVEELLE FIMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Activelle filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható.

A tartály fénytől védve, a külső csomagolásban tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Activelle?

- A készítmény hatóanyagai az ösztradiol és a noretiszteron-acetát. Filmtablettánként (hemihidráttal formájában) 0,5 mg ösztradiolt és 0,1 mg noretiszteron-acetátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, triacetin és talkum.

Milyen az Activelle készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér, kerek, 6 mm átmérőjű filmbevonatú tabletták, egyik oldalukon "NOVO 291" bevéséssel, másik oldalukon a Novo Nordisk cégjelzésével (egy APIS bikával).

Kiszerelési egységek:

28 filmtabletta

3×28 filmtabletta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria - Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten

Belgium - Activelle minor comprimé pelliculés

Bulgária - Noviana™ филмирани таблетки

Csehország - Noviana potahované tablety

Dánia - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Németország - Noviana

Magyarország - Noviana filmtabletta

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

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

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

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

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

Luxemburg - Activelle minor comprimés pelliculés

Hollandia - Activelle filmomhulde tabletten

Norvégia - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
Portugália - 0,5mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película
Románia - Noviana comprimate filmate
Slovénia - Noviana[™] filmsko obložene tablete
Szlovákia - Noviana filmom obalené tablety
Spanyolország - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Svédország - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Nagy-Britannia - Noviana film-coated tablets

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.>

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Hogyan kell a naptárdozót használni?

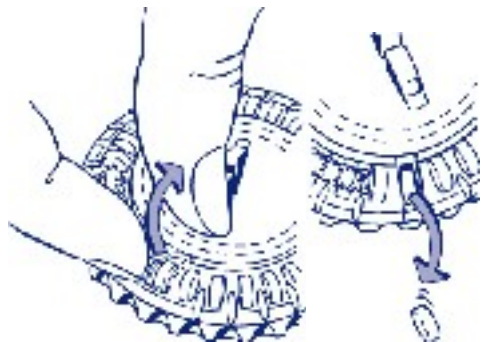
1. A napi emlékeztető beállítása

A belső korong forgatásával állítsa a hét mai napját a kis műanyag fülhöz.



2. Hogyan kell az első tablettát kivenni?

Törje ki a kis műanyag fület, és billentse ki az első tablettát.



3. Forgassa el a tárcsát mindennap

A következő nap egyszerűen forgassa el egy tablettahellyel az átlátszó gyűrűt a nyíl irányába, az óramutató járásával megegyezően. Billentse ki a következő tablettát. Ügyeljen rá, hogy naponta csak egy tablettát vegyen be.

Az átlátszó gyűrű csak a nyílásban lévő tablettá kivétele után forgatható tovább.

