

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Austrija	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Belgija		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgija	Activelle minor comprimés pelliculés	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Bulgarija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Еviana филмирани таблетки	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Čekijos Respublika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana potahované tablety	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Danija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Estija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Suomija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Prancūzija		Novo Nordisk	Activelle 0,5 mg/0,1	0,5 mg estradiolio (hemihidrato	Plėvele dengtos	Vartoti per

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
		Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Prancūzija	mg comprimé pelliculé	pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	tabletės	burną
Vokietija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vengrija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana filmtabletta	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Islandija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Airija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle Tablets	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Italija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Latvija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Lietuva		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Activelle	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Liuksemburgas		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgija	Activelle comprimés pelliculés	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Nyderlandai		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Nyderlandai	Activelle filmomhulde tabletten	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Norvegija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Portugalija		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danija	Activelle	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Rumunija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana comprimate filmate	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Slovakijos Respublika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Slovėnija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija	Noviana filmsko obložene tablete	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Ispanija		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
		DK-2880 Bagsværd Danija	recubiertos de película	acetato		
Švedija	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danija		Activelle	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Jungtinė Karalystė	Noviana film-coated tablets	0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDROJI ACTIVELLE IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (ŽIŪRĖTI I PRIEDĄ)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg yra nuolatinės kombinuotosios hormonų pakaitinės terapijos (HRT) preparatas, kuriame yra 0,5 mg estradiolio (E2) ir 0,1 mg noretisterono acetato (NETA). Jis skirtas sveiką gimdą turinčioms moterims po menopauzės ir geriamas kartą per dieną. Jis yra mažesnio stiprumo ir turi mažesnę estrogenų ir progestogeno santykį nei šiuo metu patvirtintasis Activelle, kuriame yra 1 mg E2 ir 0,5 mg NETA.

2008 m. kovo 3 d. EMEA gavo kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį, nes Vokietija ir Prancūzija paraiškos nelaikė priimtina. Abiejų šalių nuomone, Activelle 0,5 mg/0,1 mg saugumas endometriumui yra nepakankamai įrodytas pagal Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto rekomendacijas dėl HRT preparatų (EMEA/CHMP/02/97 1 peržiūra). Probleminių klausimų sąrašas, kurį reikia aptarti per šią procedūrą, buvo sudarytas 2008 m kovo 19 d. Aptartos šios dvi problemos:

Saugumas endometriumui

Pareiškėjo / rinkodaros teisės turėtojo paprašyta įrodyti Activelle 0,5/0,1 mg saugumą endometriumui dėl šių priežasčių:

- Endometriumo saugumo duomenys neatitinka Europos reikalavimų, keliamų estrogenų deficitą patiriančių moterų po menopauzės hormonų pakaitinės terapijos vaistinių preparatų klinikiniais tyrimams (EMEA/CHMP/021/97 1 peržiūra).
- Endometriumo saugumo duomenys buvo ekstrapoliuoti iš kito derinio, kuriame yra 1,0 mg estradiolio ir 0,1 mg noretisterono acetato (NETA). Šiame tyrime endometriumo hiperplazijos paplitimo dvipusio 95 % CI (pasitikėjimo intervalo) viršutinė riba buvo didesnė nei 2 % ir todėl nelaikoma priimtina.
- Estrogeno ir progestogeno derinio naujo 0,5 mg/0,1 mg santykio endometriumo saugumo negalima ekstrapoliuoti iš jau patvirtintos Activelle, kuriame yra 1 mg estradiolio ir 0,5 mg NETA, dozės. Jau patvirtintoje Activelle dozėje NETA ir E2 yra 1:2, o naujojo stiprumo Activelle šis santykis yra 1:5.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nuomonės santrauka

Activelle 0,5 mg/0,1 mg yra nuolatinė kombinuotoji HRT, kurioje yra pusė dozės estradiolio (E2) ir penktadalis dozės noretisterono acetato (NETA), palyginti su žinomu fiksuotu deriniu Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Tai reiškia, kad E2 ir NETA dozės yra padidintos atitinkamai 50 % ir 80 %. Taigi naujajame preparate žinoma progestogeno dozė yra mažesnė nei žinoma rinkoje esama dozė; jis taip pat turi naują estrogeno ir progestogeno santykį (1:5 vietoje 1:2).

Pagal reikalavimus, keliamus estrogenų deficitą patiriančių moterų po menopauzės hormonų pakaitinės terapijos vaistinių preparatų klinikiniais tyrimams (EMEA/CHMP/021/97 1 peržiūra), saugumą endometriumui prieš patvirtinimą reikia įrodyti taip, kad neliktų abejonių. Reikalavimuose teigiama, kad „naujam estrogeno ir progestogeno deriniui (pvz., nauja skyrimo schema ar naujas stiprumas) arba naujam fiksuoto derinio progestogenui patvirtinti reikia duomenų apie endometriumą, išskyrus žinomą progestogeną, skiriamą tokiu pačiu būdu ir tokia pačia doze, kaip žinomo fiksuoto derinio su estrogenu, kai duomenis apie saugumą endometriumui galima ekstrapoliuoti iš fiksuoto derinio, jei estrogeno poveikis yra panašus ar mažesnis“.

Pagal šią rekomendaciją pareiškėjas pateikė duomenis iš tyrimo (KLIM/PD/7/USA), kuriame buvo tirtas E2 1 mg ir NETA 0,1 mg derinio saugumas endometriumui. Tačiau kai kurie Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nariai pažymėjo, kad šis tyrimas neįrodė E2 1 mg ir NETA 0,1 mg derinio saugumo endometriumui, nes nustatytos endometriumo hiperplazijos dažnumo dvipusio 95 % pasitikėjimo intervalo viršutinė riba buvo 2,9 % ir todėl viršija priimtina 2 % ribą.

- Bendri kelių šiuo metu patvirtintų nuosekliųjų ir pastoviųjų estrogeno ir progestino HRT derinių Europoje duomenys įrodo, kad hiperplazijos ar sunkesnių nepageidaujamų endometriumo išeičių dažnumas buvo apytiksliai 0,26 % pirmaisiais gydymo metais, o tai yra gerokai mažiau nei nustatytas hiperplazijos 0,8 % dažnumas KLIM/PD/7/USA tyrime. Naujas derinys neturėtų lemti didesnio hiperplazijos dažnio, palyginti su šiuo metu patvirtintais deriniais.
- Proliferacinio endometriumo (71 %) proporcija buvo didesnė, o atrofino endometriumo proporcija buvo mažesnė (19 %), nei tikėtina pastoviam deriniui. Dar daugiau – moters, kuri gavo E2 1 mg/NETA 0,1 mg derinį, endometriumo mėginys buvo įvertintas kaip „sutrikusios proliferacinės“ būklės. Vadovaujantis Europos rekomendacijomis, endometriumo biopsijas reikia klasifikuoti pagal standartizuotus kriterijus į bendras klases: į atrofijos, proliferacijos, sekrecijos, hiperplazijos be atipijos, hiperplazijos su atipija, vėžio ir kitoms. Tyrime KLIM/PD/7/USA klasė „sutrikusi proliferacinė“ nėra tinkamai nusakyta ir paprastai nepripažįstama. Ji apibūdina nenormalų endometriumą, o skirtumas nuo hiperplazijos neaiškus.
- Endometriumo hiperplazijos dažnumui ir dvipusiam 95 % pasitikėjimo intervalui apskaičiuoti negavus pakankamai audinių iš biopsijos, taip pat endometriumo storiui esant ≥ 5 mm biopsiją reikia pakartoti arba pacientės reikia neįtraukti į skaičiavimus. Šiame tyrime 7 mėginiuose buvo nepakankamai audinių ir endometriumo storis > 4 mm (ribinė endometriumo storio reikšmė buvo 4 mm). Todėl šie 7 mėginiai neįtraukiami į galutinius skaičiavimus.

Atsižvelgdami į aukščiau išvardintus punktus, kai kurie Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nariai laikėsi nuomonės, kad KLIM/PD/7/USA tyrimas negali patvirtinti Activelle 0,5 mg/0,1 mg saugumo endometriumui.

Tačiau dauguma Žmonėms skirtų vaistų komiteto narių pritarė pareiškėjo / rinkodaros teisės turėtojo siūlymui pateikti labai mažos dozės kombinuotosios nuolatinės HRT alternatyvą. Turint omenyje, kad yra tyrimų, rodančių neigiamą kombinuotosios HRT poveikį krūties vėžio ir širdies bei kraujagyslių sistemos komplikacijų rizikai, bendra rekomendacija HRT – gydyti tik tas moteris, kurios patiria sunkių simptomų, neigiamai veikiančių jų gyvenimo kokybę.

Daugumos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto narių manymu, pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas turėjo pagrįsti, kodėl endometriumo biopsijos tyrimas su tam tikra doze nebuvo atliktas, ne taip kaip su Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Remdamasis keliais kitais tyrimais su įvairiomis 1) vienu estrogenų, 2) estrogeno ir progestogeno nuosekliųjų derinių ir 3) estrogeno ir progestogeno pastoviųjų derinių dozėmis, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas mano esant patikima ir moksliškai priimtina ekstrapoliuoti, kad šis mažos dozės nuolatinis estrogeno ir progestogeno derinys lemtų gerokai mažesnę endometriumo hiperplazijos dažnį nei nustatytasis su deriniu, kuriame yra dviguba estrogeno dozė.

30 randomizuotų kontroliuojamų tyrimų sisteminėse apžvalgose gydymas tik vidutine ir didele estrogeno doze, palyginti su placebo, buvo susijęs su gerokai padidėjusiu endometriumo hiperplazijos dažniu esant ilgesnei gydymo trukmei (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). Apžvalgoje nurodyta, kad progestogeno priedas, skirtas gydyti nuolat, buvo veiksmingesnis nei nuoseklus gydymas mažinant endometriumo hiperplazijos riziką esant ilgesnei gydymo trukmei. Hiperplazijos dažnis buvo didesnis, kai progestogenas buvo skiriamas kas tris mėnesius, palyginti su situacija, kai progestogenas buvo nuosekliai skiriamas kas mėnesį. Reikšmingo endometriumo hiperplazijos dažnio skirtumo, palyginus pastovų estrogeno ir progestogeno derinį su placebo po 12 ir 24 mėnesių, nustatyta nebuvo. Todėl ši sisteminė apžvalga patvirtina, kad gydymas pastovia kombinuotąja doze, kaip Activelle 0,5 mg/0,1 mg, turėtų suteikti pakankamą endometriumo apsaugą.

Papildomi duomenys apie pastovaus estrogenų ir progestogeno derinio preparatų poveikį endometriumo hiperplazijai.

Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti papildomų duomenų iš klinikinių ir stebėjimo tyrimų, susijusių su pastovaus estrogeno ir progestogeno derinio preparatų poveikiu endometriumo hiperplazijai ar endometriumo vėžiui.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nuomonės santrauka

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas pažymėjo, jog pareiškėjas pateikė šiuos argumentus, kad patvirtintų Activelle 0,5 mg/0,1 mg saugumą endometriumui:

- a. vieno estrogeno proliferacinis poveikis endometriumui priklauso nuo dozės,
- b. šis vieno estrogeno proliferacinis poveikis priklauso nuo laiko, ypač esant didelėms estrogenų dozėms,
- c. ilgalaikis gydymas pastoviais deriniais saugo labiau nei nuoseklusis gydymas, siekiant užkirsti kelią endometriumo hiperplazijai ar karcinomai.

a. vieno estrogenų proliferacinio poveikio priklausomybė nuo dozės

Vieno estrogenų proliferacinio poveikio endometriumui priklausomybė nuo dozės buvo patvirtinta E2 (0,5 mg ir 1 mg) tyrimo KLIM/PD/7/USA duomenimis bei Pickar ir kt. duomenimis apie konjuguotąjį arklių estrogeną (CEE, 0,3–0,625 mg).

- KLIM/PD/11/USA tyrimas:

Šiame tyrime buvo kreipiamas dėmesys į osteoporozės prevenciją, tačiau taip pat vertintas vieno E2 0,5 mg arba 1 mg saugumas per 2 metus. Reikia pabrėžti, kad imties dydis buvo labai mažas (22–29 moterys) ir nenurodytas hiperplazijos dažnio 95 % pasitikėjimo intervalas. Taip pat reikia pabrėžti, kad endometriumo storio stebėjimas dubens ultragarsiniu tyrimu parodė aiškų padidėjimą, net vartojant 0,5 mg E2, ko nebuvo pastebėta placebo grupėje. Todėl, nepaisant nuo dozės priklausomo hiperplazijos dažnio padidėjimo, duomenis galima laikyti nepakankamais, kad būtų galima daryti išvadas dėl E2 0,5 mg saugumo endometriumui.

- Pickar J.H. et al.:

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti saugumą endometriumui per dvejus gydymo mažomis CEE dozėmis (0,3, 0,45 ir 0,625 mg) metus. Duomenys rodo atsaką į dozę ryšį tarp vieno CEE ir hiperplazijos rizikos. Dėl KLIM/PD/11/USA tyrimo, imties dydis gali būti laikomas per mažu, kad būtų galima padaryti aiškias išvadas dėl saugumo endometriumui.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas sutiko, kad vieno estrogeno poveikis endometriumui priklauso nuo estrogenų dozės. Tačiau kai kurie Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nariai mano, kad net jei nustatytos hiperplazijos dažnumas vartojant naują E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg dozę turėtų būti mažesnis, nei nustatytas vartojant E2 1 mg/NETA 0,1 mg derinį, nebuvo visiškai įrodyta, kad jis atitiks priimtinas ribas pagal Europos rekomendacijas.

b. Vieno estrogenų proliferacinio poveikio priklausomybė nuo trukmės

Nustatyta, kad vieno estrogeno vartojimas moterims, turinčioms sveiką gimdą, yra susijęs su nuolat didėjančiu hiperplazijos dažniu ilgėjant gydymo trukmei. Tačiau kai kurie Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nariai laikėsi nuomonės, kad pateikti duomenys neįrodo, kad taip nėra vartojant 0,5 mg E2. KLIM/PD/11/USA tyrimo imties dydis gali būti laikomas per mažu, kad būtų galima padaryti aiškias išvadas dėl E2 0,5 mg saugumo endometriumui gydant net 2 metus. Pickar J.H. ir kt. taip pat stebėjo santykį tarp gydymo trukmės ir hiperplazijos dažnumo esant mažai 0,3 mg CEE dozei.

c. Nuolatinis kombinuotasis gydymas, palyginti su nuosekliuoju gydymu endometriumo hiperplazijos ar karcinomos prevencijoje

Esamų stebėjimo duomenų analizė (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) ir Cochrane apžvalga (Lethaby et al 2004) rodo, kad papildomai skyrus progestogeno bent 12 dienų per ciklą sumažėja, bet nėra visiškai pašalinama estrogenų sukelta endometriumo vėžio rizika ir kad kombinuotoji nuolatinė HRT nepadidina endometriumo vėžio rizikos. Kita vertus, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas pabrėžė, kad įtrauktos dozės neapima E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Vienintelis tyrimas, kuriame buvo tiriama 0,1 mg NETA dozė, buvo Novo Nordisk tyrimas KLIM/PD/7/USA, kurį kai kurie Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto nariai laikė nedavusiu rezultatų. Todėl didesnės NETA ar kitų progestogenų dozės duomenys negali būti ekstrapoliuoti 0,1 mg NETA dozės atveju.

Sutikdami su aukščiau pateiktais argumentais, dauguma Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto narių laikėsi nuomonės, kad pateikti duomenys įrodo gydymo estrogenų ir progestogenų tipų svarbą ryšiui su endometriumo vėžio rizika. Šie duomenys kartu su duomenimis apie poveikį endometriumo hiperplazijai įtikinamai patvirtina prielaidą, kad nuolatiniai kombinuotieji režimai apsaugo endometriumą tiek nuo hiperplazijos, tiek nuo neoplazijos, ir patvirtina apsauginį poveikį, kuris, atrodo, yra ir santykinis, ir absoliutus (t. y. patvirtina mažesnę riziką nei negydytoms moterims) ir pailgina vartojimo trukmę. Šio stebėjimo duomenys taip pat atitinka žinomą farmakodinaminį pridėtų progestogenų poveikį endometriumui, pvz., estrogenų receptorių (ER) jautrumo lygio ir endometriumo atrofijos mažėjimą. Remdamiesi visais šiais duomenimis, dauguma Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto narių laikėsi nuomonės, kad ActiVelle 0,5 mg estradiolio/0,1 mg NETA yra saugus kalbant apie endometriumo hiperplazijos ir neoplazijos riziką ir parodo mažos hormono dozės pakeitimo alternatyvos, turinčios teigiamą naudos ir rizikos santykį, poreikį.

PAGRINDAS

Kadangi

- Activelle, kurio sudėtyje yra 0,5 mg estradiolio/0,1 mg NETA, saugumas endometriumui yra pakankamai patvirtintas pateiktais duomenimis;
- endometriumo hiperplazijos lygiu 1 mg estradiolio/0,1 mg NETA preparato tyrimas rodo pakankamą apsauginį poveikį, nors viršutinė hiperplazijos dažnio pasitikėjimo intervalo riba viršija nuorodose pateiktas rekomendacijas;
- Activelle, kurio sudėtyje yra 0,5 mg estradiolio/0,1 mg NETA, sukelta hiperplazijos rizika yra mažesnė nei 1 mg estradiolio/0,1 mg NETA preparato, kuriame yra pusė dozės, palyginti su rinkoje esančiu HRT preparatu;
- mėnesio gydymo ciklo papildymas progestogenu 12 dienų per mėnesį yra laikomas pakankamu apsaugoti endometriumui nuo padidėjusios hiperplazijos (galiausiai – endometriumo vėžio) rizikos ir net ilgesnį laikotarpį, o pastovus derinys suteikia didėjantį apsauginį poveikį,

CHMP rekomendavo suteikti rinkodaros teisę, o Activelle ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) preparatų charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Activelle ir susijęs pavadinimas (žr. I priedą) 0,5 mg/0,1 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:

0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,1 mg noretisterono acetato.

Pagalbinė medžiaga: 37,5 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos apvalios abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių skersmuo yra 6 mm. Vienoje tablečių pusėje įspaustas užrašas NOVO 291, kitoje – APIS.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pakeičiamosios hormonų terapijos (PHT) vaistas estrogenų trūkumo simptomams šalinti, vartojamas praėjus daugiau kaip vieneriems metams po menopauzės.

Nėra pakankamai duomenų apie vyresnių nei 65 metų amžiaus moterų gydymą šiuo vaistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Activelle yra nenutrūkstamos kombinuotos hormonų pakeičiamosios terapijos vaistas, skirtas moterims, kurioms gimda nepašalinta. Vaisto vartojama per burną po vieną tabletę per parą be pertraukos, patartina kasdien tuo pačiu metu.

Pradiniam pomenopauzinių simptomų gydymui bei tolesniam gydymui būtina skirti mažiausią veiksmingą vaisto dozę trumpiausią laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

Jei tris mėnesius vartojus vaisto, nesulaukiama pakankamo teigiamo poveikio, jį reikėtų pakeisti kitu kombinuotos PHT vaistu su didesne hormonų doze, pvz. Activelle 1 mg/0,5 mg.

Esant amenorėjai, jei moteris nevartoja kito PHT vaisto arba kai kitas nenutrūkstamos kombinuotos PHT vaistas keičiamas, Activelle galima pradėti vartoti bet kurią pacientei tinkamą dieną. Jei pacientei keičiamas ciklinės PHT vaisto vartojimas, reikia palaukti, kol baigsis kraujavimas, prasidėjęs nustojus vartoti šio vaisto.

Jei pacientė pamiršo išgerti tabletę, tabletę reikia išgerti kuo greičiau 12 valandų bėgyje. Praleidus vieną vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo arba tepančių išskyrių iš lytinių organų tikimybė.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytas, praeityje buvęs arba įtariamas krūties vėžys.
- Nustatytas arba įtariamas su estrogenais susijęs piktybinis navikas (pvz., endometriumo vėžys).
- Nežinomos etiologijos kraujavimas iš lytinių organų.
- Negydoma endometriumo hiperplazija.
- Praeityje buvusios arba esamos idiopatinės venų tromboembolinės ligos (giliųjų venų trombozė, plaučių arterijos tromboembolija).
- Esamos arba neseniai buvusios tromboembolinės arterijų ligos (pvz., krūtinės angina, miokardo infarktas).
- Ūminė kepenų liga arba praeityje buvusios kepenų ligos, jei kepenų funkciniai rodikliai tebėra pakitę.
- Porfirija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pomenopauziniais simptomams gydyti PHT turi būti skiriama tik tuo atveju, jei tie simptomai neigiamai veikia moters gyvenimo kokybę. Visais atvejais būtina ne rečiau kaip kartą per metus įvertinti gydymo naudą ir riziką ir PHT tęsti tik tol, kol nauda yra didesnė negu rizika.

Pacientės ištyrimas prieš skiriant vaisto ir tolesnis jos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti arba pakartotinai skiriant PHT, būtina surinkti išsamią pacientės bei jos šeimos ligų anamnezę. Taip pat būtina ištirti pacientės fizinę būklę (dubens organus ir krūtis), atsižvelgiant į galimas vaisto vartojimo kontraindikacijas bei specialius įspėjimus. Vaisto vartojimo laikotarpiu rekomenduojama reguliariai tikrinti pacientę: apžiūrų dažnis ir tyrimų apimtis nustatomi individualiai. Moterims reikia paaiškinti, apie kokius pokyčius krūtyse jos privalo pranešti gydytojui arba slaugytojai (žr. skyrių „Krūties vėžys“ žemiau). Kiti tyrimai, įskaitant mamografiją, kiekvienu atveju atsižvelgiant į klinikinę situaciją, turi būti atliekami remiantis įprastinėmis medicininės patikros rekomendacijomis.

Atvejai, kai būtina papildoma pacientės priežiūra

Pacientę reikia stebėti ypač atidžiai, jei ji serga arba sirgo kai kuriomis ligomis ir (arba) jos pasunkėjo nėštumo laikotarpiu arba taikant hormonų pakeičiamąją terapiją. Būtina žinoti, jog vartojant Activelle, gali atsinaujinti arba pasunkėti šios ligos:

- Lejomioma (gimdos fibroidai) arba endometriozė.
- Anamnezėje buvusios tromboembolinės ligos arba esami šių ligų rizikos veiksniai (žr. žemiau).
- Su estrogenais susijusių navikų rizikos veiksniai, pvz., pirmojo laipsnio krūties vėžio paveldimumas.
- Hipertenzija.
- Kepenų ligos (pvz., kepenų adenoma).
- Cukrinis diabetas, esant kraujagyslių pažeidimui arba be jo.
- Tulžies akmenligė.
- Migrena arba (stiprūs) galvos skausmai.
- Sisteminė raudonoji vilkligė.
- Praeityje diagnozuota endometriumo hiperplazija (žr. žemiau).
- Epilepsija.
- Astma.
- Otoklerozė.

Atvejai, kai būtina nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą

Gydymą reikia nutraukti, jei atsiranda bet kuri iš vaisto vartojimo kontraindikacijų (žr. 4.3 skyrių), taip pat šiais atvejais:

- Atsiradus geltais arba sutrikus kepenų funkcijai.
- Labai padidėjus arteriniam kraujospūdžiui.
- Atsiradus migreninio tipo galvos skausmams.

Endometriumo hiperplazija

Ilgesnį laiką vartojant vien estrogenų, padidėja endometriumo hiperplazijos ir endometriumo karcinomos rizika (žr. 4.8 skyrių). Moterims, kurioms gimda nepašalinta, kartu su estrogenais vartojant progestagenų mažiausiai 12 dienų ciklo laikotarpiu, minėta rizika gerokai sumažėja.

Pirmaisiais gydymo mėnesiais gali prasidėti kraujavimas arba atsirasti tepančių išskyrių iš lytinių organų. Jei kraujavimas arba tepančių išskyrių atsiranda jau kurį laiką vartojant vaisto arba nepraeina net ir nutraukus vaisto vartojimą, būtina nustatyti šio reiškinio priežastį ir, jei reikalinga, atlikti endometriumo biopsiją, kad būtų atmesta endometriumo karcinomos diagnozė.

Krūties vėžys

Atlikus randomizuotą placebo kontroliuojamą *Moterų sveikatos iniciatyvų studiją* (WHI) bei epidemiologines studijas, tarp jų *Milijono moterų studiją* (MWS), nustatyta, kad moterims, kelerius metus vartojančioms estrogenų, kombinuotą estrogenų-progestagenų arba tibolono PHT, padidėja rizika susirgti krūties vėžiu (žr. 4.8 skyrių). Taikant bet kurią PHT, padidėjusi rizika išryškėja per kelerius vartojimo metus ir yra tuo didesnė, kuo ilgesnis vaisto vartojimo laikas, tačiau vaisto vartojimą nutraukus, ji grįžta į pradinį lygį (daugiausia per penkerius metus).

MWS metu nustatyta, kad vartojant konjuguotų kumelės estrogenų (KKE) arba estradiolio (E2), santykinė krūties vėžio rizika padidėjo, jei kartu buvo vartojama progestagenų – arba cikliškai, arba nepertraukiamai, nepriklausomai nuo progestagenų tipo. Nenustatyta, kad ši rizika būtų susijusi su vaisto vartojimo būdu.

WHI metu nustatyta, kad skiriant nenutrūkstamos kombinuotos hormonų pakeičiamosios terapijos preparatą, kurio sudėtyje yra konjuguoto kumelių estrogeno ir medroksiprogesterono acetato (KKE+MPA), krūties vėžio matmenys buvo šiek tiek didesni bei dažniau metastazavo į sritinius limfmazgius, lyginant su placebo vartojusiomis pacientėmis.

PHT, ypač kombinuotas gydymas estrogenais-progestagenais, didina mamografinę krūties tankį, o tai gali turėti neigiamos įtakos, atliekant radiologinę krūties vėžio diagnostiką.

Tromboembolinės venų ligos

Taikant PHT, padidėja santykinė rizika susirgti tromboembolinėmis venų ligomis, t. y. giliųjų venų tromboze arba plaučių arterijos tromboembolija. Atliktas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas bei keli epidemiologiniai tyrimai parodė, jog rizika susirgti minėtomis ligomis, taikant PHT, padidėja nuo dviejų iki trijų kartų. Nustatyta, kad 50-59 metų moterims, kurioms netaikoma PHT, tromboembolinės venų ligos 5 metų laikotarpiu pasireiškia 3 atvejais iš 1000, o 60-69 metų moterims – 8 atvejais iš 1000. Tuo tarpu sveikoms 50-59 metų moterims, kurioms penkerius metus buvo taikoma PHT, tromboembolinių venų ligų padaugėjo 2 - 6 atvejais (vidutiniškai 4) iš 1000, o 60 - 69 metų amžiaus grupėje šių ligų padaugėjo 5-15 atvejų (vidutiniškai 9) iš 1000. Tikimybė atsirasti šioms ligoms yra didesnė pirmųjų PHT taikymo metų laikotarpiu.

Žinoma, kad tromboembolinių venų ligų rizikos veiksniai yra praeityje buvusios panašaus pobūdžio ligos arba šeimos anamnezė, didelis antsvoris ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ir sisteminė raudonoji vilkligė. Nėra bendros nuostatos dėl galimos varikozinių venų sąsajos su tromboembolinių venų ligų atsiradimu.

Pacientėms, kurios praeityje sirgo tromboembolinėmis venų ligomis ar kurioms nustatyta trombofilija, yra padidėjusi tromboembolinių venų ligų rizika. PHT gali dar labiau padidinti šią riziką. Jei pacientė praeityje yra sirgusi tromboemboline liga ar šia liga sirgo jos artimi giminaičiai, arba ji yra patyrusi savaiminių persileidimų, pacientę reikia iširti dėl galimos trombofilijos. Išsamiai neišnagrinėjus trombofilinių veiksnių arba nepradėjus gydymo antikoagulantais, PHT tokioms pacientėms kontraindikuotina. Net ir skiriant joms antikoagulantų, būtina atidžiai įvertinti PHT naudą ir galimą riziką.

Tromboembolinių venų ligų riziką gali laikinai padidinti ilgalaikė imobilizacija, didelė trauma arba didelės apimties chirurginė intervencija. Kaip ir visiems pacientams pooperaciniu laikotarpiu, būtina imtis profilaktinių priemonių prieš galimas pooperacines tromboembolines venų komplikacijas. Jei planuojama chirurginė intervencija, ypač abdominalinė arba ortopedinė kojų operacija, po kurios numatoma ilgalaikė imobilizacija, esant galimybei, rekomenduojama laikinai nutraukti PHT, likus 4 - 6 savaitėms iki numatomos operacijos. PHT galima atnaujinti tik tuomet, kai pacientė vėl galės vaikščioti.

Jei tromboembolinė venų liga atsiranda pradėjus taikyti PHT, vaisto vartojimą reikia nutraukti. Pacientes reikia įspėti, kad jei atsiranda tromboembolinių komplikacijų simptomų (pvz., skausmingas kojų patinimas, staigus skausmas krūtinėje, dusulys), būtina nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Koronarinė širdies liga

Remiantis randomizuotų kontroliuojamų tyrimų rezultatais, nuolatinė kombinuota konjuguotų estrogenų ir medroksiprogesterono acetato (MPA) PHT neturi teigiamo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai. Atlikus du didelės apimties klinikinius tyrimus (WHI ir *Širdies bei estrogenų/progestinų pakeičiamosios terapijos studija*, HERS), nustatyta, kad per pirmuosius šio vaisto vartojimo metus galima padidėja mirtingumo nuo kardiovaskulinės sistemos ligų rizika, o vaistas neturi jokio teigiamo poveikio. Yra mažai kitų PHT preparatų randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, vertinusių poveikį sergamumui širdies ir kraujagyslių ligoms bei mirštamumui nuo šių ligų, duomenų. Taigi negalima teigti, jog minėtieji duomenys tinka ir kitiems PHT preparatams.

Insultas

Vieno didelės apimties randomizuoto klinikinio tyrimo (WHI) metu nustatyta, kad sveikoms moterims taikant nepertraukiamą kombinuotą konjuguotų estrogenų ir medroksiprogesterono acetato PHT, padidėja išeminio insulto rizika (antrinė pasekmė). Nustatyta, kad 3 iš tūkstančio 50-59 metų moterų ir 11 iš tūkstančio 60-69 metų moterų, kurioms netaikoma PHT, susergera insultu penkerių metų laikotarpiu. Nustatyta, kad 50-59 metų moterų, penkerius metus vartojusių konjuguotų estrogenų ir medroksiprogesterono acetato, grupėje papildomų insulto atvejų buvo nuo 0 iki 3 (vidutiniškai 1) iš 1000. 60-69 metų moterų amžiaus grupėje papildomų atvejų buvo nuo 1 iki 9 (vidutiniškai 4) iš 1000. Tačiau nežinoma, ar insulto rizika padidėja ir vartojant kitų PHT preparatų.

Kiaušidžių vėžys

Kai kurių epidemiologinių tyrimų rezultatai leidžia teigti, kad ilgalaikis (ne mažiau kaip 5 - 10 metų) vien estrogenų PHT taikymas, skiriant vaisto moterims, kurioms pašalinta gimda, susijęs su padidėjusia kiaušidžių vėžio rizika. Nežinoma, ar ilgalaikis kombinuotos PHT vartojimas sukelia kitokią riziką nei vienų estrogenų preparatai.

Kitos ligos

Estrogenai gali skatinti skysčių kaupimąsi organizme, todėl pacientės, kurioms yra sutrikusi širdies arba inkstų veikla, reikia atidžiai stebėti. Pacientės, kurioms yra terminalinis inkstų nepakankamumas, reikia stebėti ypač atidžiai, nes gali padidėti veikliųjų Activelle medžiagų koncentracija kraujyje.

Taikant estrogenų arba estrogenų-progestagenų PHT moterims, kurioms nustatyta hipertrigliceridemija, jas būtina atidžiai stebėti, nes žinoma retų atvejų, kai dėl estrogenų smarkiai padidėjo trigliceridų koncentracija kraujo plazmoje, o tai sukėlė pankreatitą.

Estrogenai didina skydliaukės hormonus surišančio globulino koncentraciją, o tai savo ruožtu didina cirkuliuojančio bendro skydliaukės hormono koncentraciją, nustatomą atliekant su proteinu surišto jodo tyrimą, T4 (nustatomą frakcionavimo arba radioimuninės analizės metodu) arba T3 (nustatomą radioimuninės analizės metodu) koncentraciją. T3 įsisavinimas sumažėja; tai rodo padidėjusį skydliaukės hormonus surišančio globulino koncentraciją. Nesurištų T3 ir T4 koncentracija nepakinta. Gali padidėti ir kitų surišančiųjų baltymų, t. y. kortikosteroidus surišančio globulino, lytinius hormonus surišančio globulino koncentracija kraujo serume, todėl atitinkamai padidėja kortikosteroidų ir lytinių hormonų koncentracija kraujyje. Nesurištų arba biologiškai aktyvių hormonų koncentracija nepakinta. Gali padidėti kitų plazmos baltymų (angiotenzino/renino substrato, alfa-I-antitripsino, ceruloplazmino) koncentracija.

Nėra akivaizdžių įrodymų apie kognityvinės (pažintinės) funkcijos pagerėjimą. Kai kurie duomenys, gauti atlikus WHI tyrimą, leidžia įtarti galimą padidėjusią demencijos riziką moterims, kurioms nepertraukiamas kombinuotas gydymas KKE ir MPA pradėtas skirti vėliau kaip 65 metų amžiaus. Nėra žinoma, ar šiuos duomenis galima taikyti jaunesnio pomenopauzinio amžiaus moterims arba moterims, vartojančioms kitų PHT preparatų.

Activelle sudėtyje yra laktozės monohidrato. Pacientės, turinčios bet kurią iš šių retų paveldimų ligų: galaktozės netoleravimą, laktazės trūkumą ar gliukozės-galaktozės nepakankamą įsisavinimą, šio vaisto neturėtų vartoti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Estrogenų ir progestagenų metabolizmas gali suintensyvėti, kartu vartojant preparatų, kurie indukuoja fermentus, metabolizuojančius vaistus, ypač citochromą P450. Prie tokių preparatų priskiriami prieštraukuliniai vaistai (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas) ir priešinfekciniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, nevirapinas, efavirenzas). Ritonaviras ir nelfinaviras, nors žinomi kaip stipriai veikiantys inhibitoriai, vartojami su steroidiniais hormonais pasižymi priešingomis savybėmis. Žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), gali pagreitinti estrogenų ir progestagenų metabolizmą.

Kliniškai suintensyvėjęs estrogenų ir progestagenų metabolizmas pasireiškia susilpnėjusiu vaisto poveikiu ir kraujavimu iš gimdos.

Vaistai, slopinantys kepenų mikrosominių fermentų, metabolizuojančių vaistus, aktyvumą, pvz., ketokonazolas, gali padidinti veikliųjų Activelle medžiagų koncentraciją kraujyje.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Activelle negalima vartoti nėštumo laikotarpiu.

Jei pastojama vartojant Activelle, vaisto vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Remiantis duomenimis, gautais ištyrus nedidelį žinomų atvejų skaičių, nustatytas neigiamas noretisterono poveikis vaisiui. Skiriant didesnes dozes nei paprastai vartojamos geriamųjų kontraceptikų ir PHT preparatų dozės, stebėta moteriškos lyties vaisiaus maskulinizacija

Remiantis daugumos epidemiologinių tyrimų duomenimis, atsitiktinis kombinuotų estrogenų ir progesteragenų pavartojimas vaisiui nesukelia teratogeninio ar fetotoksinio poveikio.

Žindymas

Activelle negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai pasitaikęs šalutinis Activelle reiškinys klinikinių tyrimų metu buvo kraujavimas arba teplojimas iš lytinių organų, kuris pirmą mėnesį pasireiškė 11% moterų, ketvirtą mėnesį - 15% ir 11% šeštąjį, paskutinį, tyrimo mėnesį. Visi dažnai pasireiškę šalutiniai reiškiniai gydant Activelle lyginant su placebo bei tokie šalutiniai reiškiniai, kurie manoma, kad yra susiję su gydymu šiuo vaistu, pateikti žemiau.

Organų sistemos	Labai dažni ≥1/10	Dažni nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažni nuo ≥1/1000 iki <1/100	Reti nuo ≥1/10 000 iki <1/1000
Infekcijos ir infestacijos		Makšties mikoze arba lytinių organų kandidozė, taip pat žr. "Lytinių organų ir krūties ligos"		
Imuninės sistemos sutrikimai			Alerginės reakcijos (žr. "Odos ir poodinių audinių ligos")	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Skysčių susikaupimas organizme, žr. "Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai"	
Psichikos sutrikimai			Depresija arba depresijos pasunkėjimas Nervingumas	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	Migrena Galvos sukimasis	
Virškinimo		Pilvo skausmas	Pilvo pūtimas	

trakto sutrikimai		Pykinimas	Dispepsija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežulys arba dilgėlinė Alopecija Spuogai	
Skeleto, raumenų, ir jungiamojo audinio sutrikimai		Nugaros skausmas Kaklo skausmas Galūnių skausmas	Kojų mėšlungis	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kraujavimas iš lytinių organų	Gimdos gleivinės sustorėjimas Makšties mikozė arba lytinių organų kandidozė	Krūtų skausmas Diskomforto jausmas krūtyse	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Periferinė edema	

Krūties vėžys

Remiantis duomenimis, gautais atlikus nemažą skaičių epidemiologinių tyrimų bei vieną randomizuotą placebo kontroliuojamą *Moterų sveikatos iniciatyvų studiją* (WHI), moterims, kurioms neseniai buvo taikyta arba šiuo metu taikoma PHT, bendra krūties vėžio rizika tuo didesnė, kuo ilgesnė PHT trukmė.

Siekiant nustatyti santykinę krūties vėžio riziką, taikant vien estrogenų PHT, buvo išanalizuoti pradiniai 51 epidemiologinio tyrimo duomenys (jų metu iš visų PHT preparatų vartojusių moterų > 80% vartojo tik estrogenų) bei atlikta epidemiologinė *Milijono moterų studija* (MWS); abiem atvejais nustatyta panaši rizika, atitinkamai 1,35 (95 % PI: 1,21-1,49) ir 1,30 (95 % PI: 1,21-1,40).

Atlikus keletą epidemiologinių tyrimų, pateikti duomenys apie krūties vėžio riziką, taikant kombinuotą estrogenų ir progestagenų PHT; nustatyta, kad bendra krūties vėžio rizika šiuo atveju yra didesnė nei vartojant vien estrogenų.

Atlikus MWS, nustatyta, kad moterims, kurioms taikyta įvairių tipų estrogenų ir progestagenų kombinuota PHT, krūties vėžio rizika didesnė (santykinė rizika = 2,00, 95% PI: 1,88 - 2,12) nei vartojančiosioms vien estrogenų (santykinė rizika = 1,30, 95% PI: 1,21 - 1,40) arba tibolono (santykinė rizika = 1,45, 95% PI: 1,25 - 1,68).

WHI tyrimo metu nustatyta, kad vidutinė rizika visoms moterims, kurioms 5,6 metų taikyta kombinuota estrogenų-progestagenų PHT (KKE+MPA), buvo 1,24 (95% PI: 1,01-1,54), lyginant su placebo vartojusiomis moterimis.

Toliau pateikiama absoliuti rizika, apskaičiuota remiantis MWS ir WHI duomenimis.

Ivertinus žinomą susirgimų krūties vėžiu vidurkį išsivysčiusiose šalyse, MWS tyrimo metu nustatyta, kad:

- Iš 1000 moterų nuo 50 iki 64 metų amžiaus, kurioms netaikoma PHT, 32 suserگا krūties vėžiu.
- Iš 1000 moterų, kurioms šiuo metu taikoma ar anksčiau buvo taikyta PHT, papildomai suserگا, priklausomai nuo vaisto vartojimo trukmės
 - moterų, kurioms taikoma tik estrogenų PHT:
 - 5 metus: nuo 0 iki 3 (vidutiniškai 1,5)
 - 10 metų: nuo 3 iki 7 (vidutiniškai 5)
 - moterų, kurioms taikoma kombinuota estrogenų ir progestagenų PHT:
 - 5 metus: nuo 5 iki 7 (vidutiniškai 6)
 - 10 metų: nuo 18 iki 20 (vidutiniškai 19)

WHI tyrimo metu nustatyta, kad 50-79 metų moterims, vartojančioms kombinuotą estrogenų ir progestagenų PHT (KKE+MPA), stebėtoms 5,6 metų, invazinis krūties vėžys papildomai diagnozuotas 8 atvejais 10000 moterų metų.

Apibendrinus tyrimo duomenis, nustatyta:

- iš 1000 placebo grupės moterų
 - per penkerius metus bus diagnozuota apie 16 invazinio krūties vėžio atvejų.
- Iš 1000 moterų, kurioms buvo taikyta kombinuota estrogenų ir progestagenų PHT (KKE+MPA), papildomų atvejų skaičius bus
 - nuo 0 iki 9 (vidutiniškai 4) per penkerius vartojimo metus.

Moters amžius, pradedant taikyti PHT, neturi didelės įtakos papildomų krūties vėžio atvejų skaičiui: 45 - 65 metų moterims jis yra panašus (žr. 4.4 skyrių).

Endometriumo vėžys

Moterims, kurioms gimda nepašalinta, endometriumo hiperplazijos ir endometriumo vėžio rizika tuo didesnė, kuo ilgesnis vieno estrogenų vartojimo laikas. Remiantis epidemiologinių tyrimų duomenimis, iš tūkstančio 50 - 65 metų moterų, kurioms taikyta PHT, endometriumo vėžys diagnozuojamas penkioms. Nustatyta, kad vartojant vien estrogenų, rizika didėja priklausomai nuo gydymo trukmės ir estrogenų dozės ir yra nuo 2 iki 12 kartų didesnė, lyginant su moterimis, kurioms netaikoma PHT. Gydymą estrogenais papildžius progestagenais, padidėjusi rizika gerokai sumažėja.

Patirtis, gauta įdiegus vaistą į rinką

Be aukščiau minėto šalutinio poveikio toliau išvardyti kai kurie nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta spontaniškai ir kurie, manoma, susiję su gydymu Activelle 1 mg/ 0,5 mg. Šių spontaninių šalutinių reiškinių pasitaiko labai retai (< 1/10 000 pacienčių metų). Vertinant patirtį, įdiegus vaistą į rinką, reikia atsižvelgti į tai, kad kartais neskiriama pakankamai dėmesio kai kuriems, ypač nesunkiems arba gerai žinomiems vaisto šalutiniams reiškiniams. Tai reikia turėti galvoje, vertinant šalutinių reiškinių dažnį.

- Gerybiniai ir piktybiniai navikai (įskaitant cistas ir polipus): endometriumo vėžys.
- Psichikos sutrikimai: nemiga, nerimas, lytinio potraukio sumažėjimas arba padidėjimas.
- Nervų sistemos sutrikimai: galvos svaigimas.

- Akių sutrikimai: regėjimo sutrikimai.
- Kraujagyslių sutrikimai: arterinės hipertenzijos pasunkėjimas.
- Virškinimo trakto sutrikimai: dispepsija, vėmimas.
- Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: cholecistitas, tulžies akmenligė, jos pasunkėjimas arba atsinaujinimas.
- Odos ir poodinio audinio sutrikimai: seborėja, bėrimas, angioneurozinė edema.
- Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai: endometriumo hiperplazija, makšties ir tarpvietės niežulys.
- Tyrimai: kūno svorio sumažėjimas, kraujospūdžio padidėjimas.

Remiantis literatūros duomenimis, vartojant estrogenų/progestagenų preparatų, pasireiškė šių šalutinių reiškinių:

- Su estrogenų vartojimu susiję gerybiniai ir piktybiniai navikai, pvz. endometriumo vėžys.
- Venų tromboembolinės ligos, t. y. kojų arba dubens giliųjų venų trombozė ir plaučių arterijos tromboembolija dažniau pasitaiko moterims, vartojančioms PHT preparatų, nei nevartojančioms (žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose).
- Miokardo infarktas ir insultas.
- Tulžies pūslės ligos.
- Odos ir poodinių audinių ligos: chloazma, daugiaformė eritema, mazginė eritema, kraujagyslinė purpura.
- Galima demencija (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaisto, gali atsirasti pykinimas ir vėmimas. Perdozavimo atveju skiriamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: progestagenai ir estrogenai, fiksuotas derinys, ATC kodas: G03FA01

Sudėtinis estrogeno ir progestageno nenutrūkstamos hormonų pakeičiamosios terapijos (PHT) vaistas.

Estradiolis: veiklioji vaisto medžiaga, sintetinis 17β-estradiolis, yra chemiškai ir biologiškai identiškas endogeniniam moters organizmo estradioliui. Jis pakeičia sumažėjusią estrogenų gamybą moters organizme menopauzės laikotarpiu, taip palengvindamas menopauzės sąlygotus simptomus.

Noretisterono acetatas: kadangi estrogenai skatina endometriumo augimą, vartojant gryną estrogenų padidėja endometriumo hiperplazijos ir endometriumo vėžio rizika. Papildomas progestagenų vartojimas moterims, kurioms nepašalinta gimda, sumažina, tačiau visiškai nepašalina, estrogenų sąlygotos endometriumo hiperplazijos arba endometriumo vėžio riziką.

Menopauzės simptomų palengvėjimas pastebimas pirmosiomis gydymo savaitėmis. Trečią savaitę 0,5 mg estradiolio vartojusioje grupėje vidutinio sunkumo ir sunkių karščio pylimo atvejų vidurkis statistiškai buvo žymiai mažesnis ($p \leq 0,001$), lyginant su placebo grupe. Šis sumažėjimas išliko iki 24-tos savaitės, kuomet buvo padarytos studijos išvados.

Activelle yra nepertraukiamos kombinuotos PHT vaistas, kuriame yra 17 β -estradiolio ir noretisterono acetato, skiriamas siekiant išvengti reguliaraus kraujavimo dėl vaisto vartojimo nutraukimo, taikant ciklinę arba nuoseklią PHT. Per 6 gydymo mėnesius amenoreja (be kraujavimo arba tepančių išskyrių iš lytinių organų) pasireiškė 89 % moterų. Kraujavimas iš lytinių organų ir (arba) tepimas pirmuosius šešis gydymo mėnesius pasireiškė 11 – 15% moterų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant per burną Activelle, 17 β -estradiolio mikronizuota forma greitai rezorbuojama iš virškinimo trakto. Jis metabolizuojamas pirmajame metabolizmo rate kepenyse ir kituose virškinimo organuose; didžiausia vaisto koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 5-8 valandų ir yra apie 24 pg/ml (CV 38%) (suvartojus dvi Activelle tabletes). 17 β -estradiolio pusinio skilimo laikas yra apie 15 valandų. Kraujyje jis cirkuliuoja susijungęs su lytinius hormonus surišančiu globulinu (37 %) bei su albuminu (61 %), ir tik apie 1–2% jo yra nesurišto. Didžioji dalis 17 β -estradiolio metabolizuojama kepenyse bei žarnyne, dalis jo metabolizuojama ir organuose-taikiniuose, kur susidaro mažiau aktyvūs arba neaktyvūs metabolitai – estronas, katecholestrogenai ir keletas estrogensulfatų ir estrogengliukuronidų. Estrogenai išsiskiria su tulžimi, kur jie yra hidrolizuojami ir reabsorbuojami (enterohepatinė cirkuliacija), daugiausia – su šlapimu biologiškai neaktyvios formos.

Pavartojus Activelle per burną, noretisterono acetatas greitai rezorbuojamas ir transformuojamas į noretisteroną. Jis patenka į pirminį metabolizmo ratą kepenyse ir kituose virškinimo organuose ir po 0,5 - 1,5 valandos pasiekia didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje – apie 2,4 ng/ml CV 41% (suvartojus dvi Activelle tabletes). Galutinis noretisterono pusinio skilimo laikas yra apie 9-11 valandų. Noretisteronas susijungia su lytinius hormonus surišančiu globulinu (36 %) bei su albuminu (61 %). Svarbiausi jo metabolitai yra izomerai - 5 α -dihidronoretisteronas ir tetrahidronoretisteronas, kurie išsiskiria daugiausia su šlapimu sulfatų arba gliukuronidų pavidalu.

Noretisterono acetatas neturi įtakos estradiolio farmakokinetikai.

Vaisto farmakokinetika senyvų žmonių organizme nebuvo tirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis estrogenų toksiškumas yra nedidelis. Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėti gana ryškūs skirtumai tarp atskirų eksperimentinių gyvūnų rūšių ir tarp gyvūnų bei žmonių organizmų, todėl, norint įvertinti estrogenų toksiškumą žmogaus organizmui, šių duomenų nepakanka.

Atliekant eksperimentinius tyrimus su gyvūnais, nustatytas embrioletalinis estradiolio ir estradiolio valerato poveikis, vartojant palyginti nedideles dozes; nustatyta urogenitalinės sistemos sklaidos trūkumų bei vyriškos lyties vaisių feminizacija.

Noretisteronas, kaip ir kiti progestagenai, sukelia moteriškos lyties vaisiaus virilizaciją žiurkių ir beždžionių organizme. Skiriant dideles noretisterono dozes, pastebėtas embrioletalinis poveikis.

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, gautais atlikus kartotinių dozių letališkumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimus, nenustatyta kito ypatingo poveikio žmogui, išskyrus tą, kuris nurodytas kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Laktozės monohidratas
Kukurūzų krakmolas
Hidroksipropilceliuliozė
Talkas
Magnio stearatas

Tablečių plėvelė:

Hipromeliozė
Triacetinas
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima šaldyti. Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

1 × 28 arba 3 × 28 tabletės kalendorinėse disko pakuotėse.

Kalendorinė disko pakuotė su 28 tabletėmis susideda iš 3 dalių:

- Pagrindo iš spalvoto neskaidraus polipropileno
- Disko formos dangtelio iš skaidraus polistireno
- Centrinės skalės iš spalvoto neskaidraus polistireno

Gali būti prekiaujama ne visų dydžių pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

{Pavadinimas ir adresas}
<{tel.}>

<{faksas}>
<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

[Pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti {Šalies Narės/Agentūros} tinklalapyje

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Activelle ir susijęs pavadinimas (žr. I priedą) 0,5 mg/0,1 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

Estradiolis/ noretisterono acetatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra: 0,5 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu), 0,1 mg noretisterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

1 x 28 plėvele dengtos tabletės

3 x 28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

{Pavadinimas ir adresas}

<{tel.}>

<{faksas}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
DISKO FORMOS TALPYKLĖS ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Activelle ir susijęs pavadinimas (žr. I priedą) 0,5 mg/0,1 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

Estradiolum/ Norethisteroni acetas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

28 plėvele dengtos tabletės

6. KITA

7. GAMINTOJAS / RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novo Nordisk A/S

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Activelle ir susijęs pavadinimas (žr. I priedą) 0,5 mg/0,1 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

Estradiolis/ noretisterono acetatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Activelle ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Activelle
3. Kaip vartoti Activelle
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Activelle
6. Kita informacija

1. KAS YRA ACTIVELLE IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Activelle yra nenutrūkstamos pakaitinės hormonų terapijos (PHT) vaistas. Jo geriama kasdien be pertraukos.

Activelle vartojamas susilpninti nemalonius simptomus (karščio pylimą, naktinį prakaitavimą bei makšties sausumą), kurie atsiranda sumažėjus estrogenų lygiui organizme ir dingus menstruacijoms (prasidėjus menopauzei).

Activelle skiriamas moterims, kurioms gimda nepašalinta, praėjus daugiau kaip vieneriems metams po menopauzės.

Nėra pakankamai duomenų apie vyresnių nei 65 metų amžiaus moterų gydymą Activelle.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ACTIVELLE

Activelle vartoti negalima

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka kuri nors iš žemiau išvardintų būklių. Nepradėkite vartoti Activelle jeigu:

- Esate **alergiška** (padidėjęs jautrumas) estradioliui, noretisterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei Activelle medžiagai (išvardinta 6 skyriuje „*Kita informacija*“).
- Jūs sergate, sirgote, arba įtariamas **krūties vėžys**.
- Jums yra ar kada nors buvo **gimdos gleivinės (endometriumo) vėžys** arba įtariamas nuo hormonų priklausomas auglys.
- Jums yra gydytojo nediagnozuotas nenormalus **kraujavimas iš makšties**.

- Jūs sergate **endometriumo hiperplazija** (gimdos gleivinės išvešėjimas) ir dėl jos nesigydėte.
- Jeigu Jums buvo susidarę **kraujo krešuliai** kojų arba plaučių kraujagyslėse arba yra padidėjusi jų susidarymo rizika (giliųjų venų trombozė arba plaučių arterijos tromboembolija).
- Jums neseniai buvo **širdies priepuolis, insultas** arba sergate **krūtinės angina**.
- Sergate arba praeityje sirgote **kepenų ligomis** ir kepenų veiklos rodikliai išliko pakitę.
- Sergate **porfirija** (kepenų fermento sutrikimas).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jei sergate arba praeityje sirgote viena iš toliau nurodytų ligų. Tuomet gydytojas gali norėti Jus atidžiau stebėti. Retkarčiais vartojant Activelle kai kurios ligos gali atsinaujinti arba pasunkėti:

- Jei sergate **gimdos gleivinės liga**, pvz., mioma (gerybinis gimdos gleivinės auglys), endometrioze (gimdos gleivinės išvešėjimas už gimdos ribų) ar Jums buvo endometriumo hiperplazija (gimdos gleivinės išvešėjimas).
- Jei **praeityje Jums buvo kraujo krešuliai** (trombozė) arba yra padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika (rizikos faktoriai ir kraujo krešulio simptomai išvardyti 4 skyriuje „*Kiti kombinuotos PHT šalutiniai poveikiai*“).
- Jeigu **Jūsų artima giminaitė sirgo krūties vėžiu**, ar kitu, nuo estrogenų priklausomu, naviku (gimdos gleivinės vėžiu).
- Jei Jums yra **padidėjęs kraujospūdis**.
- Jei sergate **kepenų liga**, pvz., kepenų adenoma (gerybinis auglys).
- Jei sergate **inkstų** arba **širdies** liga.
- Jei sergate **cukriniu diabetu** arba **tulžies akmenlige**.
- Jei sergate **epilepsija** arba **bronchine astma**.
- Jei Jus kamuoja **migrena** arba **stiprūs galvos skausmai**.
- Jei sergate **sisteminė raudonąja vilklige (SRV, autoimuninė kolageno liga, galinti pažeisti daugelį organų sistemų)**.
- Jei Jums nustatyta **didelė riebalų koncentracija** kraujyje (hipertrigliceridemija).
- Jei Jums yra **otosklerozė** (klausos praradimas, kartais pasireiškia nėštumo metu).

Medicininis ištyrimas ir stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti Activelle gydytojas informuos Jus apie gydymo šiuo vaistu riziką ir naudą (taip pat žr. 4 skyriuje „*Kiti kombinuotos PHT šalutiniai poveikiai*“). Prieš paskirdamas gydymą gydytojas įvertins ir paskui reguliariai tikrins, ar gydymas Activelle Jums tinka.

Remdamasis duomenimis apie bendrą Jūsų sveikatos būklę gydytojas informuos Jus, kaip dažnai turėsite tikrintis savo sveikatą.

Jūs galite priklausyti rizikos grupei, jeigu Jūsų artima giminaitė (mama, sesuo, senelė iš motinos ar tėvo pusės), sirgo sunkia liga, pvz., susidarė kraujo krešulys ar sirgo krūties vėžiu. Todėl visuomet pasakykite gydytojui apie artimas giminaites, sergančias sunkiomis ligomis, ir jeigu pastebėjote bet kokius pakitimus savo krūtyse.

Be reguliariai atliekamos gydytojo apžiūros, Jūs pati turėtumėte:

- reguliariai **tikrintis, ar nėra krūtyse pakitimų** – odos nelygumų arba įdubimų, ar nepakitę speneliai, ar nesimato, ar nesijaučia gumbų;
- reguliariai ateiti pas gydytoją, kad **peršviestų krūtis** (atliktų mamografiją) bei paimtų iširti **gimdos kaklelio tepinėlių**.

Jei Jums reikia **atlikti kraujo tyrimą**, pasakykite gydytojui, kad vartojate Activelle, nes estrogenai gali įtakoti kai kurių kraujo tyrimų rezultatus.

Jei Jums planuojama atlikti operaciją, praneškite savo gydytojui. Jums gali tekti nutraukti PHT likus keturioms - šešioms savaitėms iki operacijos, kad sumažėtų kraujo krešulių rizika. Jūsų gydytojas informuos Jus, kada vėl galėsite tęsti PHT.

Būklės, kurioms pasireiškus reikia nedelsiant nutraukti Activelle vartojimą

Pasireiškus vienai iš toliau nurodytų būklių, nedelsiant nutraukite Activelle vartojimą ir nedelsiant susisieki su savo gydytoju:

- Jei Jums pirmą kartą pasireiškė **migreninio tipo galvos skausmai**.
- Jei Jums **pagelto oda ar akys** (gelta) arba kitos kepenų ligos.
- Jei vartojant Activelle Jums **pakilo kraujospūdis**.
- Jei **pastojote**.
- Jei pasireiškė kuri nors iš 2 skyriuje "*Activelle vartoti negalima*" išvardintų būklių.

Kitų vaistų vartojimas

Toliau išvardinti vaistai, galintys susilpninti Activelle poveikį:

- vaistai nuo **epilepsijos** (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas ir karbamazepinas);
- vaistai nuo **tuberkuliozės** (pvz., rifampicinas, rifabutinas);
- vaistai nuo **ŽIV infekcijos** (nevirapinas, efavirenzas, ritonaviras ir nelfinaviras);
- augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra **jonažolių** (*Hypericum perforatum*).

Kiti vaistai, galintys sustiprinti Activelle poveikį:

- vaistai, kurių sudėtyje yra **ketokonazolo** (priešgrybelinio vaisto).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote bet kurių kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, žolinius bei kitus natūralius preparatus, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Activelle vartojimas su maistu ir gėrimais

Tabletę galima vartoti su maistu bei gėrimu arba vieną.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Activelle, jei įtariate esanti nėščia arba maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Activelle neturi įtakos mechanizmų valdymui ar gebėjimui saugiai vairuoti.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Activelle medžiagas

Activelle sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. KAIP VARTOTI ACTIVEELLE

Activelle visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartokite po vieną tabletę per dieną, maždaug tuo pačiu paros metu.

Tabletę užsigerkite stikline vandens.

Tabletę gerkite kiekvieną dieną, be pertraukos. Suvartojus visas 28 kalendorinės pakuotės tabletes, vartojamos tabletės iš kitos pakuotės.

Žiūrėkite „INSTRUKCIJA VARTOTOJUI“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Gydymą Activelle galima pradėti bet kurią Jums patogią dieną. Tačiau jei Jūs prieš tai vartojote kito PHT vaisto, kuomet kraujavimas būdavo kas mėnesį, gydymą reikia pradėti pasibaigus kraujavimui.

Jūsų gydytojo tikslas turėtų būti skirti mažiausią vaisto dozę, palengvinančią simptomus, trumpiausią laikotarpį. Jei po trijų gydymo mėnesių simptomai nepalengvėja, pasitarkite su savo gydytoju.

Pavartojus per didelę Activelle dozę

Jei suvartojote per daug Activelle, arba jeigu netyčia Activelle pavartojo vaikas, pasitarkite su gydytoju arba kreipkitės į ligoninę, kad įvertintų riziką ir patartų, ką daryti. Perdozavus Activelle, gali atsirasti pykinimas arba vėmimas.

Pamiršus pavartoti Activelle

Jei pamiršote išgerti tabletę įprastu laiku, pasistenkite išgerti per sekančias 12 valandų. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pradėkite vartoti sekančią dieną įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Pamiršus suvartoti vieną vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo arba tepančių išskyry tikimybė, jei gimda nėra pašalinta.

Nustojus vartoti Activelle

Jei dėl kokios nors priežasties norite nutraukti Activelle vartojimą, pasitarkite su savo gydytoju. Jis paaiškins Jums gydymo nutraukimo poveikius ir aptars kitokio gydymo galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Activelle, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kraujavimas vartojant Activelle

Activelle nesukels reguliaraus kraujavimo kas mėnesį. Pradėjus vartoti šio vaisto, kai kurioms moterims atsiranda nežymus kraujavimas ar tepančių išskyry iš makšties.

Dažniausiai nereikia nerimauti, jeigu atsiranda kraujavimas arba tepančios išskyros, ypač pirmaisiais PHT vartojimo mėnesiais.

Tačiau, kuo skubiau susisieki su savo gydytoju:

- jei kraujavimas tęsiasi ilgiau nei pirmus kelis mėnesius;
- jei kraujavimas prasidėjo iškart, tik pradėjus vartoti PHT;
- jei kraujavimas tęsiasi nustojus vartoti PHT.

Įprasto vizito metu gydytojas gali paklausti Jūsų apie pasireiškiančius kraujavimus vartojant Activelle. Jums gali padėti, jei pasižymėsite apie bet kokį kraujavimą užrašuose.

Galimų šalutinių poveikių dažnumas, pateikiamas žemiau, sąlyginai skirstomas taip:

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 vartotojui iš 10);

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100);

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000);

Labai reti (pasireiškia mažiau kaip 1 moteriai iš 10 000);

Nežinomi (iš esamų duomenų negalima įvertinti dažnumo).

Labai dažni šalutiniai poveikiai:

- Kraujavimas iš lytinių organų.

Dažni šalutiniai poveikiai:

- Lytinių organų grybelinė infekcija arba makšties uždegimas.
- Gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo hiperplazija).
- Pykinimas.
- Pilvo (skrandžio) skausmas.
- Nugaros ar kaklo skausmas.
- Rankų ar kojų skausmas.
- Galvos skausmas.

Nedažni šalutiniai poveikiai:

- Alerginės reakcijos (padidintas jautrumas).
- Depresija arba jau esančios depresijos pasunkėjimas.
- Nervingumas.
- Galvos svaigimas.
- Migrena (žr. 2 skyriuje „*Būklės, kurioms pasireiškus reikia nedelsiant nutraukti Activelle vartojimą*“).
- Krūtų skausmas arba jautrumas.
- Pilvo pūtimas, diskomforto jausmas pilve (skrandyje).
- Svorio padidėjimas dėl skysčių susikaupimo organizme.
- Rankų ir kojų patinimas (periferinė edema).
- Kojų mėšlungis.
- Rėmuo (dispepsija).
- Spuogai.
- Plaukų slinkimas.
- Niežėjimas ar dilgėlinė.

Kiti kombinuotos PHT šalutiniai poveikiai

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai, kurie pasireiškė pavartojus estrogenų/progestagenų preparatų.

Gimdos gleivinės išvešėjimas (endometriumo hiperplazija) ir gimdos gleivinės vėžys (endometriumo vėžys)

Moterims, kurioms nepašalinta gimda, gimdos gleivinės (endometriumo hiperplazijos) rizika yra padidėjusi. Gydytas vien estrogenais ilgą laiką padidina gimdos gleivinės (endometriumo) vėžio riziką. Gydytą vien estrogenais papildžius progestagenu, tokia yra Activelle sudėtis, ši padidėjusi rizika žymiai sumažėja.

Krūties vėžys

Kiekvienai moteriai, nepriklausomai vartoja ji PHT ar ne, yra tikimybė susirgti krūties vėžiu. Moterims, vartojusioms PHT preparatų, ši rizika yra šiek tiek didesnė, lyginant su tokio pat amžiaus moterims, niekada nevartojusioms PHT. Rizika didėja priklausomai nuo PHT vartojimo ilgumo, tačiau, nustojus vartoti PHT sunormalėja per kelis mėnesius (dažniausiai per penkis). Taikant kombinuotą estrogenų ir progestagenų PHT, krūties vėžio rizika moterims yra didesnė, nei vartojant vienų estrogenų.

Labai svarbu reguliariai tikrintis savo krūtis, kad būtų galima kuo anksčiau aptikti krūties auglį, ir apie pastebėtus pasikeitimus pranešti savo gydytojui. Taip pat reikia reguliariai tirti sveikatą, bei atlikti mamografiją. Jeigu nerimaujate dėl krūties vėžio rizikos, pasitarkite su gydytoju dėl hormonų pakaitinės terapijos rizikos ir naudos.

Kraujo krešuliai giliuosiose venose

Visoms moterims, nepriklausomai nuo to, vartoja jos pakeičiamąją hormonų terapiją ar ne, yra rizika susidaryti kraujo krešuliams.

Pakaitinę hormonų terapiją vartojančioms moterims ši rizika yra 2-3 kartus didesnė, nei nevartojančioms, ypač pirmaisiais gydymo metais. Jei įtariate, kad Jums susidarė kraujo krešulys, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Jums gali būti didesnė rizika susidaryti kraujo krešuliui:

- jei Jūs turite didelį antsvorį;
- jei Jums buvo kraujo krešulių anksčiau, ar sirgote liga, dėl kurios vartojote vaistų, pvz., varfarino;
- jei kuriam nors šeimos nariui buvo susidarę kraujo krešulių;
- jei Jums buvo savaiminių persileidimų;
- jei Jūs ilgesnį laikotarpį negalite judėti dėl chirurginės operacijos, traumos ar ligos;
- jei sergate sisteminė raudonąja vilklige (SRV, **autoimuninė kolageno liga, galinti paveikti daugelį organų sistemų**).

Jums gali būti susidaręs kraujo krešulys, jei pasireiškia šie simptomai:

- kojos skausmas ir patinimas,
- staigus skausmas krūtinėje,
- sunku kvėpuoti.

Nedelsiant susisiekite su gydytoju. Nutraukite PHT vartojimą, kol gydytojas nepasakys, kad galite vėl vartoti.

Širdies ligos

Jei Jūs kada nors anksčiau sirgote krūtinės angina arba širdies infarktu, aptarkite su savo gydytoju galimą pakaitinės hormonų terapijos riziką ir naudą.

Klinikinių tyrimų rezultatai aiškiai neparodė teigiamo hormonų pakaitinės terapijos poveikio širdies - kraujagyslių ligoms menopauzės laikotarpiu. Dviejų didelių klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad, moterims, vartojusioms kitokio tipo estrogenų/progestagenų preparatus, nei Activelle, per pirmuosius vaisto vartojimo metus nedaug padidėjo rizika sirgti širdies ligomis.

Yra mažai klinikinių tyrimų duomenų apie kitų PHT preparatų poveikį sergamumui širdies - kraujagyslių ligomis.

Insultas

Jei vartojate PHT, gali būti šiek tiek didesnė insulto rizika.

Kitos priežastys, taip pat didinančios insulto riziką, yra:

- vyresnis amžius,
- padidėjęs kraujospūdis,
- rūkymas,
- nesaikingas alkoholinių gėrimų vartojimas,
- nereguliarus širdies plakimas.

Jei Jums pasireiškia:

- Nepaaiškinamas migreninio tipo galvos skausmas, su regėjimo sutrikimu arba be jo.

Nedelsiant susisiekite su gydytoju. Nutraukite PHT vartojimą, kol gydytojas nepasakys, kad galite vėl vartoti.

Kiaušidžių vėžys

Keleto epidemiologinių tyrimų duomenys parodė, jog moterims, vartojančioms daugiau nei 5 metus tik estrogenų PHT, kurioms pašalinta gimda, rizika susirgti kiaušidžių vėžiu yra šiek tiek didesnė nei toms, kurios niekada nevartojo PHT. Nežinoma, ar ilgalaikė kombinuota estrogenų/progestagenų PHT sukelia kitokią riziką, nei tik estrogeno turintys preparatai.

Demencija

Neįrodyta, kad PHT pagerina pažinimo, mąstymo, mokymosi ir sprendimo (kognityvines) funkcijas. Kai kurie klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad moterims, pradėjusioms PHT būdamos vyresnės nei 65 metų, ir vartojusioms preparatą, kurio sudėtyje yra estrogenų/progestagenų, kaip ir Activelle, padidėjo demencijos rizika. Nežinoma, ar taip gali atsitikti jaunesnėms nei 65 metų amžiaus moterims bei moterims, vartojančioms kitus PHT preparatus.

Tulžies pūslės ligos

Gauta pranešimų apie tulžies pūslės ligų pasireiškimą po gydymo estrogenų/progestagenų preparatais.

Poveikis odai

Rudos dėmės ant veido, odos bėrimai, pvz., uždegiminiai paraudimai ant rankų ar kojų (daugiaformė eritema) arba į sumušimą panašus bėrimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI ACTIVELLE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Activelle vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Activelle sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra estradiolis ir noretisterono acetatas. Vienoje tabletėje yra 1 mg estradiolio (hemihidrato pavidalu) ir 0,5 mg noretisterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, kukurūzų krakmolai, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas ir talkas.

Activelle išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos apvalios abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių skersmuo yra 6 mm. Vienoje tablečių pusėje įspaustas užrašas NOVO 291, kitoje – Novo Nordisk logotipas (APIS jautis).

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

28 plėvele dengtos tabletės,

3 x 28 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

{Pavadinimas ir adresas}

<{tel.}>

<{faksas}>

<{el. paštas}>

Šis vaistas ES šalyse narėse registruotas šiais pavadinimais:

Austrija - Noviana 0,5mg/0,1mg filmdabletten

Belgija - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgarija - Noviana™ филмирани таблетки

Čekijos Respublika - Noviana potahované tablety

Danija - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Vokietija - Noviana

Vengrija - Noviana filmdabletta

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

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

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

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

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

Liuksemburgas - Activelle minor comprimés pelliculés

Nyderlandai - Activelle filmomhulde tabletten

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

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

Rumunija – Noviana comprimate filmate

Slovėnija - Noviana™ filmsko obložene tablete

Slovakija - Noviana filmom obalené tablety

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

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

Jungtinė Karalystė - Noviana film-coated tablets

[Žr. I priedą – pildoma, kaip patvirtinta šalyje narėje]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti {Šalies Narės/Agentūros} interneto svetainėje.

VARTOTOJO INSTRUKCIJA

Nurodymai, kaip naudotis kalendorine vaisto disko formos talpykle.

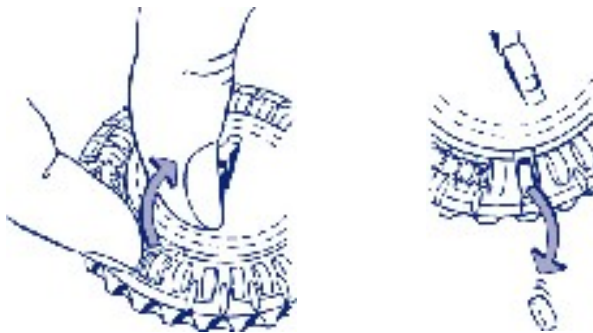
1. Nustatykite reikiamą dieną

Pasukite vidinį diską ir ties maža plastiko plokštele uždengtu plyšeliu nustatykite savaitės dieną.



2. Išimkite pirmą tabletę

Nulaužkite plastiko plokštelę ir išimkite pirmąją tabletę.



3. Kiekvieną dieną pasukite diskelį

Kitą dieną pasukite permatomą diskelį pagal laikrodžio rodyklę taip, kaip rodo strėlė. Išimkite kitą tabletę. Nepamirškite išimti tik vieną tabletę vieną kart per parą.

Permatomą diską galite pasukti tik tada, kai tabletė yra išimta.

