

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMA, FARMACEITISKĀS FORMAS, ZĀĻU STIPRUMA, LIETOŠANAS
VEIDA, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJA/REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA
SARAKSTS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceutiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Austrija	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Beļģija	Activelle minor comprimés pelliculés	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Eviana филмирани таблетки	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana potahované tablety	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceutiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Francija	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana filmtabletta	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īslande		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle Tablets	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle 0,5 mg/0,1 mg compresse film- rivestite	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceutiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
		DK-2880 Bagsværd Dānija		acetāta		
Luksemburga		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Beļģija	Activelle comprimés pelliculés	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Nīderlande	Activelle filmomhulde tabletten	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Dānija	Activelle	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana comprimata filmate	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Noviana	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Noviana filmsko obložene tablete	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceutiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
		Dānija				
Spānija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dānija		Activelle	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Anglija		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Lielbritānija	Noviana film-coated tablets	0.5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) + 0.1 mg noretisterona acetāta	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

EMEA IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ACTIVELLE UN SAISTĪTO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKO NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg ir ilgstošas lietošanas kombinētas hormonu aizvietošanas terapijas (HAT) zāles, kas satur 0,5 mg estradiola (E2) un 0,1 mg noretisterona acetāta (NETA). Tās ir paredzētas ievadīšanai vienreiz dienā sievietēm pēcmēnopauses vecumā ar intaktu dzemdi. Tās ir ar vājāku iedarbību un ar zemāku estrogēna/progestogēna attiecību nekā pašreiz apstiprinātās Activelle, kas satur 1 mg E2 un 0,5 mg NETA.

2008. gada 3. martā CHMP saņēma pieprasījumu pārskatīt pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu, jo Vācija un Francija neuzskatīja pieteikumu par pieņemamu. Abas valstis uzskatīja Activelle 0,5 mg/0,1 mg nekaitīgumu endometrijam par nepietiekamu saskaņā ar CHMP pamatnostādņem par HAT zālēm (EMA/CHMP/021/97 1. red.). Jautājumu sarakstu, kurā izvirzīti jautājumi, kas jāapspriež šajā procedūrā, pabeidza 2008. gada 19. martā. Divi apspriestie jautājumi bija šādi:

Nekaitīgums endometrijam

Pieteikuma iesniedzējam/RAĪ lūdza sniegt datus par Activelle 0,5mg/0,1mg nekaitīgumu endometrijam šādu iemeslu dēļ:

- dati par nekaitīgumu endometrijam neatbilst Eiropas pamatnostādņem par hormonu aizvietošanas terapijas zāļu, kas lietojamas pie estrogēna deficīta simptomiem sievietēm pēcmēnopauses vecumā, klīnisko izpēti (EMA/CHMP/021/97 1. red.);
- dati par nekaitīgumu endometrijam bija ekstrapolēti no citas kombinācijas, kas satur 1,0 mg estradiola un 0,1mg noretisterona acetāta (NETA). Šajā pētījumā endometrija hiperplāzijas gadījumu augstākā divpusējā 95% ticamības intervāla robeža pārsniedza 2% augstāko robežu, un tāpēc to nevar uzskatīt par pieņemamu;
- estrogēna un progestogēna kombinācijas jaunas attiecības 0,5mg/0,1mg nekaitīgumu endometrijam nevar ekstrapolēt no jau apstiprinātās Activelle devas, kas satur 1mg estradiola and 0,5mg NETA. Apstiprinātajā Activelle devā NETA un E2 attiecība ir 1:2, bet jaunā Activelle attiecība ir 1:5.

CHMP atzinuma kopsavilkums

Activelle 0,5 mg/0,1 mg ir ilgstošas lietošanas kombinētas HAT, kas satur pusi no estradiola (E2) devas un piekto daļu no noretisterona acetāta (NETA) devas, salīdzinot ar izpētīto Activelle kombināciju (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). Tas nozīmē, ka E2 un NETA devas ir attiecīgi par 50% un 80% zemākas. Tādējādi jaunās zāles satur zināmu progestogēnu zemākā devā nekā zināmā tirgotā devā, un tajās ir jauna estrogēna/progestogēna attiecība (1:5, nevis 1:2).

Saskaņā ar pamatnostādņem par hormonu aizvietošanas terapijas zāļu, kas lietojamas pie estrogēna deficīta simptomiem sievietēm pēcmēnopauses vecumā, klīnisko izpēti (EMA/CHMP/021/97 1. red.), nekaitīgums endometrijam pirms zāļu apstiprināšanas ir jāpierāda nepārprotami. Tajās minēts, ka „attiecībā uz jaunu estrogēna/progestogēna kombināciju (piemēram, jaunu ievadīšanas shēmu vai jaunu stiprumu) vai jaunu progestogēnu stingri noteiktā kombinācijā tiek pieprasīti dati par endometriju, izņemot zināmu progestogēnu ar tādu pašu lietošanas veidu un tādu pašu progestogēna devu kā zināmā kombinācijā ar estrogēnu, kad datus par nekaitīgumu endometrijam var ekstrapolēt no stingri noteiktas kombinācijas, ja estrogēna iedarbība ir līdzīga vai mazāka”.

Saskaņā ar šo ieteikumu pieteikuma iesniedzējs iesniedza pētījuma datus (KLIM/PD/7/USA), kurā pētīja kombinācijas E2 1 mg un NETA 0,1 mg nekaitīgumu endometrijam. Taču tie paši CHMP locekļi minēja, ka šajā pārbaudē netika pierādīts kombinācijas E2 1 mg un NETA 0,1 mg nekaitīgums endometrijam, jo novēroto endometrija hiperplāzijas gadījumu augstākā divpusējā 95% ticamības intervāla robeža bija 2,90%, tādējādi pārsniedzot pieļaujamo 2% robežlielumu.

- Apkopotie dati par vairākām nesēn reģistrētām secīgām un ilgstošas lietošanas estrogēna/progestīna HAT kombinācijām Eiropā liecina, ka pirmajā ārstēšanas gadā hiperplāzijas

- vai nopietnāku nevēlamu endometrija reakcijas novērotas aptuveni 0,26% gadījumos, kas ir krietni zemāks par KLIM/PD/7/USA pētījumā novēroto – 0,8%. Jaunajai kombinācijai nevajadzētu izraisīt vairāk hiperplāzijas gadījumu nekā neseno reģistrētajām kombinācijām.
- Proliferatīvā endometrija attiecība bija augstāka (71%), turpretī atrofiskā endometrija attiecība zemāka (19%) nekā sagaidāms pēc ilgstošas iedarbības kombinācijas lietošanas. Bez tam viens endometrija paraugs no sievietes, kura saņēma E2 1 mg/NETA 0,1 mg kombināciju, tika novērtēts kā „traucēts proliferatīvs” stāvoklis. Saskaņā ar Eiropas pamatnostādņiem endometrija biopsijas paraugus klasificē pēc standartizētiem kritērijiem vispārpieņemtās klasēs – atrofisks, proliferatīvs, sekrēcijas stāvoklis, hiperplāzija bez atipijas, hiperplāzija ar atipiju, vēzis un citi stāvokļi. Klase „traucēts proliferatīvs” stāvoklis, kas minēta pētījumā KLIM/PD/7/USA, nav precīzi definēta un parasti netiek atzīta. Tā atbilst endometrija novirzei no normas un tās atšķirība no hiperplāzijas nav tik skaidra.
- Lai aprēķinātu endometrija hiperplāzijas un divpusējās 95% ticamības intervālu, ja nepietiek audu, kas iegūti biopsijas ceļā, un endometrija biezums ≥ 5 mm, biopsiju atkārtoti vai arī pacientes izslēdz no aprēķiniem. Šajā pētījumā 7 paraugos bija nepietiekami daudz audu un endometrija biezums bija > 4 mm (endometrija minimālais biezums aprēķiniem bija 4 mm). Rezultātā šos 7 paraugus vajadzēja izslēgt no galīgajiem aprēķiniem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, daži CHMP locekļi uzskatīja, ka Activelle 0,5 mg/0,1 mg nekaitīgumu endometrijam nevarētu pamatot ar KLIM/PD/7/USA pētījuma datiem.

Taču vairākums CHMP locekļu apstiprināja pieteikuma iesniedzēja/RAĪ pieeju, izveidojot ļoti zemas devas kombinētās, ilgstošai lietošanai paredzētās HAT alternatīvu. Ņemot vērā to, ka ir pētījumi, kas liecina par kombinētās HAT negatīvo ietekmi uz krūts vēža un kardiovaskulāro traucējumu risku, vispārāzīts ieteikums ir lietot HAT, tikai ārstējot sievietes ar smagiem simptomiem, kas pasliktina viņu dzīves kvalitāti.

Vairākums CHMP locekļu uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzējs/RAĪ bija pietiekami pamatojis, kāpēc netika veikts endometrija biopsijas pētījums pēc precīzas devas, atšķirībā no Activelle 0,5mg/0,1mg. Pamatojoties uz vairākiem citiem pētījumiem par dažādām 1) estrogēnu bez pretiedarbības, 2) estrogēnu-progestogēnu secīgas lietošanas kombināciju un 3) estrogēnu-progestogēnu ilgstošas lietošanas kombināciju devām, CHMP uzskatīja par saprātīgu un zinātniski pieņemamu ekstrapolēt, ka šī zemas devas ilgstošas lietošanas estrogēna-progestogēna kombinācija varētu ievērojami retāk izraisīt endometrija hiperplāziju nekā novērots, lietojot kombināciju, kas satur divreiz lielāku estrogēna devu.

Sistemātiskā 30 randomizētu kontrolētu pētījumu pārskatā, vidēju vai augstu devu estrogēna bez pretiedarbības terapija salīdzinājumā ar placebo bija saistīta ar ievērojamu endometrija hiperplāzijas gadījumu skaita pieaugumu, turklāt ilgstošas ārstēšanas gadījumā šis skaits vēl vairāk palielinājās (Lethaby et al. Cochrane sistemātisku pārskatu datu bāze 2004;3). Šajā pārskatā progesterona lietošana ilgstošā terapijā bija efektīvāka nekā secīga terapija, un endometrija hiperplāzijas risks mazinājās, terapijas ilgumam pieaugot. Gūti pierādījumi par augstāku hiperplāzijas gadījumu skaitu, ja progesteronu lietoja ik pēc trim mēnešiem, salīdzinot ar progesteronu devām secīgi ik mēnesi. Pēc 12 un 24 mēnešiem nebija ievērojamas atšķirības endometrija hiperplāzijas rādītāju ziņā, ilgstoši lietojot estrogēna-progestogēna kombinācijas vai placebo. Tādējādi šis sistemātiskais pārskats atbalsta viedokli, ka ilgstošs kombinēts zemas devas režīms, kā Activelle 0,5mg/0,1mg gadījumā, varētu nodrošināt pietiekamu endometrija aizsardzību.

Papildu dati par estrogēna-progestogēna kombinēto zāļu ilgstošas lietošanas ietekmi uz endometrija hiperplāziju.

Pieteikuma iesniedzēju lūdza iesniegt visus papildu datus no klīniskiem un novērojumu pētījumiem par ilgstošas estrogēna-progestogēna kombinēto zāļu lietošanas saistību ar endometrija hiperplāziju vai endometrija vēzi.

CHMP secinājumu kopsavilkums

CHMP atzīmēja, ka pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis šādus argumentus, lai pierādītu Activelle 0,5 mg/0,1 mg nekaitīgumu endometrijam:

- a. estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvā ietekme uz endometriju ir atkarīga no devas;
- b. šāda estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvā ietekme ir atkarīga no ilguma, īpaši, ja estrogēna devas ir lielas;
- c. endometrija hiperplāzijas un karcinomas profilaksē ilgstoša kombinēta terapija ilgā laika periodā ir efektīvāka nekā secīga terapija.

a. Estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvās ietekmes atkarība no devas

Estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvās ietekmes uz endometriju atkarību no devas pamatoja ar datiem no KLIM/PD/11/USA pētījuma attiecībā uz E2 (0,5 mg un 1 mg) un no *Pickar et al* attiecībā uz konjugētiem zirga estrogēniem (CEE, 0,3 līdz 0,625 mg).

- KLIM/PD/11/USA pētījums:

pētījums bija veltīts osteoporozes profilaksei, bet tika vērtēts arī terapijas nekaitīgums endometrijam, divus gadus lietojot estrogēnu E2 bez pretiedarbības, devas bija 0,5 mg vai 1 mg. Jāpiemin, ka izmeklējuma grupa bija ļoti neliela (22 līdz 29 sievietes) un 95% ticamības intervāls hiperplāzijas gadījumiem netika konstatēts. Var minēt arī to, ka endometrija biežuma monitorings ar iegurņa ultraskaņas aparātu parādīja ievērojamu pieaugumu pat ar 0,5 mg E2, kas nebija novērots placebo grupai. Tādējādi, lai gan hiperplāzijas gadījumu skaita palielināšanās bija atkarīga no devas, datus varētu uzskatīt par nepietiekamiem, lai izdarītu galīgus secinājumus par E2 0,5 mg nekaitīgumu endometrijam.

- Pickar J.H. et al.:

šī pētījuma mērķis bija noteikt nekaitīgumu endometrijam 2 gadu ārstēšanas laikā ar zemām CEE devām (0,3, 0,45 un 0,625 mg). Dati liecina par CEE bez pretiedarbības devas saistību ar hiperplāzijas risku. Kas attiecas uz KLIM/PD/11/USA pētījumu, grupas lielumu var uzskatīt par pārāk mazu, lai izdarītu skaidru secinājumu par nekaitīgumu endometrijam.

Noslēgumā CHMP piekrita, ka estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvā ietekme uz endometriju ir atkarīga no estrogēnu devas. Taču daži CHMP locekļi uzskatīja, ka pat, ja novērotais hiperplāzijas gadījumu skaits pie jaunās devas E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg varētu būt mazāks par to, kas novērots, lietojot E2 1mg/NETA 0,1mg kombināciju, nav nepārprotami pierādīts, ka tas būs pieļaujamajā līmenī atbilstīgi Eiropas pamatnostādņēm.

b. Estrogēnu bez pretiedarbības proliferatīvās ietekmes atkarība no ilguma

Zināms, ka estrogēnu bez pretiedarbības lietošana sievietēm ar intaktu dzemdi ir saistīta ar pakāpeniski pieaugošu hiperplāzijas gadījumu skaitu ārstēšanas laikā. Taču daži CHMP locekļi uzskatīja, ka iesniegtie dati ir nepietiekami, lai apstiprinātu, ka tas tā nav gadījumā ar 0,5 mg E2. Grupas lielumu KLIM/PD/11/USA pētījumā var uzskatīt par pārāk mazu, lai izdarītu skaidru secinājumu par nekaitīgumu endometrijam, lietojot E2 0,5 mg pat divus gadus ilgā ārstēšanas periodā. Arī *Pickar J.H. et al* pētījumos saistību starp ārstēšanas ilgumu un hiperplāzijas gadījumu skaitu novēroja, lietojot zemas – 0,3 mg CEE devas.

c. Ilgstoša kombinētā terapija salīdzinājumā ar secīgu terapiju endometrija hiperplāzijas un karcinomas profilaksei

Cochrane pārskats (*Lethaby et al* 2004) un pieejamo novērojumu datu analīze (*Anderson* 2003, *Beresford* 97, *Jain* 2000, *Hill* 2000, *Hully* 98, *MWS* 2005, *Newcomb* 2003, *Pike* 97, *Pukkala* 2001, *Weiderpass* 99) liecina, ka progesterogēna pievienošana vismaz 12 ārstniecības cikla dienās mēnesī samazina, bet ne vienmēr pilnībā novērš estrogēnu bez pretiedarbības izraisīto endometrija vēža gadījumu skaita palielināšanos, turklāt kombinētās, ilgstošai lietošanai paredzētās HAT zāles nepalielina endometrija vēža risku. Taču *CHMP* piebilda, ka deva E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg nebija

pētīta. Vienīgais pētījums ar 0,1 mg *NETA* devu bija *Novo Nordisk* pētījums *KLIM/PD/7/USA*, kuru daži *CHMP* locekļi uzskatīja par nepārliecinošu. Tāpēc datus par augstākām *NETA* vai citu progestogēnu devām nevar ekstrapolēt uz *NETA* 0,1 mg devu.

Ņemot vērā iepriekš minēto apsvērumus, *CHMP* locekļu vairākums uzskatīja, ka iesniegtie dati parāda to, cik svarīgs ir estrogēna-progestogēna terapijas veidu lietojums saistībā ar endometrija vēža risku. Šie dati kopā ar datiem par ietekmi uz endometrija hiperplāziju pārliecinoši atbalsta pieņēmumu, ka ilgstošs kombinētas terapijas režīms aizsargā endometriju gan no hiperplāzijas, gan neoplāzijas, un aizsardzības efekts šķiet gan relatīvs, gan absolūts (t.i., nodrošinot zemāku risku nekā neārstētām sievietēm) un kas, šķiet, pieaug līdz ar lietošanas ilgumu. Šis novērojums atbilst arī zināmajām progestogēnu pievienošanas farmakodinamiskajām iedarbībām uz endometriju, piemēram, estrogēna receptora (ER) līmeņa un endometrija atrofijas mazināšanu. Pamatojoties uz visiem šiem datiem, *CHMP* locekļu vairākums atbalstīja viedokli par *Activelle* 0,5 mg estradiols/0,1 mg *NETA* nekaitīgumu endometrija hiperplāzijas un neoplāzijas riska ziņā, un ka tas piedāvā zemas devas hormonu aizvietošanas alternatīvu ar pozitīvu ieguvumu un risku attiecību.

PAMATOJUMS

Tā kā

- iesniegtie dati pietiekoši apstiprina zāļu *Activelle* 0,5mg estradiols/0.1mg *NETA* nekaitīgumu endometrijam,
- attiecībā uz endometrija hiperplāzijas gadījumu skaitu pētījumi ar zālēm, kas satur 1 mg estradiola/0.1 mg *NETA*, uzrāda atbilstīgu aizsargājošu ietekmi, lai gan hiperplāzijas gadījumu skaita augstākā ticamības robeža pārsniedz rekomendācijas pamatnostādnes,
- hiperplāzijas risks, lietojot *Activelle* 0,5 mg estradiols/0,1 mg *NETA*, ir zemāks nekā ar zālēm, kas satur 1 mg estradiola/0,1 mg *NETA*, un deva tajās ir uz pusi mazāka salīdzinājumā ar tirgū pieejamajām HAT zālēm,
- progestogēna pievienošana 12 dienu devām mēneša ārstēšanas ciklā uzskatāma par pietiekamu, lai aizsargātu endometriju no pārlietu liela hiperplāzijas (un, galarezultātā, no endometrija vēža) riska, un pat ilgāki ārstniecības periodi un ilgstoša kombinācija nodrošinās pieaugošu aizsargājošu ietekmi,

CHMP ir ieteikusi izsniegt reģistrācijas apliecību(as) *Activelle* un saistīto nosaukumu zālem, kuru apraksts, etiķetes un lietošanas pamācība ir III pielikumā (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Activelle un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes [Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur:

0,5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) un 0,1 mg noretisterona acetāta (*Estradioli hemihydras, Norethisteroni acetas*).

Palīgviela: katra apvalkotā tablete satur 37,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes, 6 mm diametrā. Uz tabletes vienas puses iegravēts „NOVO 291”, uz otras puses – „APIS”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hormonaizstājterapija (HAT) estrogēna deficīta simptomu novēršanai sievietēm, kurām pēc menopauzes pagājis vairāk nekā viens gads.

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanā ir ierobežota.

4.2 Devas un lietošanas veids

Activelle ir nepārtraukti lietojams, kombinēts hormonaizstājterapijas preparāts, kas paredzēts sievietēm ar saglabātu dzemdi. Jālieto perorāli viena tablete reizi dienā bez pārtraukuma, vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika periodu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ja pēc trīs mēnešiem nav panākta apmierinoša terapeitiskā iedarbība un simptomi nav pietiekami mazinājušies, indicēta terapijas maiņa uz preparātu ar lielāku devu, piemēram, Activelle 1 mg/0,5 mg tabletes.

Sievietēm ar amenoreju, kuras nelieto HAT, vai sievietēm, kuras iepriekš lietojušas citu nepārtraukti lietojamu kombinētu HAT preparātu, terapiju ar Activelle var sākt jebkurā piemērotā dienā. Sievietēm, kuras iepriekš lietojušas sekvenciālu HAT, terapija jāsāk uzreiz pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas radītas asiņošanas beigšanās.

Ja paciente ir aizmirsusi ieņemt tableti, to jācenšas izdarīt pēc iespējas ātrāk nākamo 12 stundu laikā. Devas izlaišana var palielināt starpmenstruālas asiņošanas un smērējošu izdalījumu rašanās iespēju.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai kādu citu sastāvdaļu.
- Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.
- Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs (piemēram, endometrija vēzis) vai aizdomas par to.
- Nezināmas etioloģijas asiņošana no dzimumceļiem.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Agrāk bijusi idiopātiska vai pašreiz esoša venoza trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Akūta vai neseno pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts).
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, ja vien aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies.
- Porfīrija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai tad, ja šie simptomi negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums un HAT drīkst turpināt tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

Medicīniski izmeklējumi/novērošana

Pirms uzsākt vai atkārtoti sākt lietot HAT, jāievāc pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic pilnīga (arī iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas un brīdinājumus. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids individuāli jāpielāgo katrai sievietei. Sievietēm jāiesaka ziņot ārstam vai medicīnas māsai par ievērotām pārmaiņām krūtīs (skatīt sadaļu „Krūts vēzis” zemāk). Izmeklējumi, arī mammogrāfija, jāveic atbilstoši šobrīd atzītai izmeklēšanas praksei, individuāli pieskaņojot tos pacientes klīniskajām vajadzībām.

Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no turpmāk minētajiem gadījumiem, tas bijis iepriekš un/vai pašreizējais grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonterapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie gadījumi Activelle lietošanas laikā var atkārtoties vai paasināties, īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze,
- trombemboliski traucējumi anamnēzē vai to riska faktori (skatīt tālāk),
- estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis pirmās pakāpes radniecei,
- hipertensija,
- aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma),
- cukura diabēts ar asinsvadu bojājumu vai bez tā,
- žultsakmeņu slimība,
- migrēna vai (stipras) galvassāpes,
- sistēmiska sarkanā vilkēde,
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk),
- epilepsija,
- bronhiālā astma,
- otoskleroze.

Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija (skatīt apakšpunktu 4.3), kā arī šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās,
- ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās,
- agrāk nebijušas migrēnas tipa galvassāpes.

Endometrija hiperplāzija

Endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir paaugstināts, ja ilgstoši lietoti tikai estrogēni (skatīt apakšpunktu 4.8). Sievietēm ar saglabātu dzemdi risks stipri mazinās, vismaz 12 vai vairāk dienas ciklā pievienojot progestagēnu.

Pirmajos terapijas mēnešos var būt starpmenstruāla asiņošana un smērējoši izdalījumi. Ja starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi rodas, kad terapija lietota jau ilgāku laiku, vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jāveic izmeklēšana, kas varētu iekļaut endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīga endometrija audzēja iespējamību.

Krūts vēzis

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā *Women's Health Initiative study (WHI)* un epidemioloģiskos pētījumos, tostarp *Million Woman Study (MWS)*, atklāts, ka sievietēm, kuras hormonaizstājterapijai vairākus gadus lieto estrogēnus, estrogēnu/progestagēnu kombinācijas vai tibolonu, ir lielāks risks saslimt ar krūts vēzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Visos HAT lietošanas gadījumos paaugstinātais risks parādās pēc vairāku gadu lietošanas un palielinās līdz ar lietošanas ilgumu, bet samazinās līdz sākotnējam dažu (visilgākais – piecu) gadu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

MWS pētījumā relatīvais krūts vēža risks konjugētu zirga estrogēnu (KZE) vai estradiola (E2) lietošanas gadījumā bija lielāks, kad tika pievienots progestagēns – vai nu sekvenčiāli, vai nepārtraukti, neatkarīgi no progestagēna veida. Nebija nekādu riska atšķirības pazīmju starp dažādiem ievadīšanas veidiem.

WHI pētījumā nepārtraukti lietojams kombinēts konjugēta zirga estrogēna un medroksiprogesterona acetāta (KZE + MPA) preparāts tika saistīts ar krūts vēzi, kas bija nedaudz lielāks un biežāk bija ar lokālām limfmezglu metastāzēm nekā placebo lietošanas gadījumā.

HAT, īpaši kombinēta estrogēna un progestagēna terapija, var palielināt mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

Venozā trombembolija

HAT saistīta ar lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās relatīvo risku. Vienā randomizētā kontrolētā pētījumā un epidemioloģiskos pētījumos atklāts, ka HAT lietotājām risks ir 2 līdz 3 reizes lielāks nekā nelietotājām. Nelietotājām aprēķināts, ka VTE gadījumu skaits, kas radīsies 5 gados, ir aptuveni 3 gadījumi uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un 8 gadījumi uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Aprēķināts, ka veselām sievietēm, kuras lieto HAT 5 gadus, papildus VTE gadījumu skaits 5 gados būs no 2 līdz 6 (precīzāk = 4) uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un no 5 līdz 15 (precīzāk = 9) uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Lielāka VTE rašanās iespējamība ir HAT lietošanas pirmajā gadā nekā vēlāk.

Vispārēji atzīti VTE riska faktori ir VTE personīgā vai ģimenes anamnēzē, izteikti palielināts svars ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) un sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV). Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu nozīmi VTE.

Palielināts VTE rašanās risks ir pacientēm ar VTE anamnēzē vai diagnosticētiem trombemboliskiem traucējumiem. HAT var palielināt šo risku. Jānoskaidro individuāla vai pilnīga ģimenes anamnēze par trombemboliju vai atkārtotiem spontāniem abortiem, lai izslēgtu noslieci uz trombofiliju. Līdz vispārējai trombofilisko faktoru noskaidrošanai vai antikoagulantu terapijas uzsākšanai, HAT līdzekļu lietošana šādām pacientēm uzskatāma par kontraindicētu. Sievietēm, kuras jau saņem antikoagulantu terapiju, rūpīgi jāizvērtē HAT riska un guvuma attiecība.

VTE rašanās risks uz laiku var palielināties ilgstošas imobilizācijas, smagas traumas vai plašas ķirurģiskas operācijas gadījumā. Tāpat kā visiem pacientiem, īpaša uzmanība pēc operācijas jāpievērš VTE profilakses pasākumu veikšanai. Ja pēc plānveida operācijām, īpaši pēc vēdera dobuma vai ortopēdiskām apakšējo ekstremitāšu operācijām nepieciešama ilgstoša imobilizācija, ja iespējams, 4

līdz 6 nedēļas pirms operācijas jāizvērtē iespēja uz laiku pārtraukt HAT lietošanu. Terapiju nedrīkst atsākt, pirms sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Ja VTE rodas pēc terapijas sākšanas, medikamenta lietošana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja rodas aizdomas par iespējamiem trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

Koronārās artērijas slimība (KAS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti nekādi nepārtrauktas kombinētas konjugētu estrogēnu un medroksiprogesterona acetāta (MPA) lietošanas kardiovaskulārie ieguvumi. Divi lieli klīniskie pētījumi (WHI un HERS, t. i., *Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study*) parādīja iespējamo palielināto kardiovaskulārās saslimstības risku pirmajā lietošanas gadā, bet nekādu kopēju ieguvumu. Par citiem HAT preparātiem ir tikai neliels datu apjoms no randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem, kuros pārbaudīta ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību vai mirstību. Tāpēc nav skaidrs, vai šie atklājumi attiecas arī uz citiem HAT preparātiem.

Insults

Vienā lielā randomizētā klīniskajā pētījumā (WHI pētījumā) kā sekundārais pētījuma iznākums, atklāts palielināts išēmiska insulta risks veselām sievietēm ārstēšanas laikā ar nepārtraukti lietojamiem kombinētiem konjugētiem estrogēniem un MPA. Sievietēm, kuras nelieto HAT, aprēķināts, ka insulta gadījumu skaits, kas notiks 5 gados, ir aptuveni 3 uz 1000 sievietēm 50 līdz 59 gadu vecumā un 11 uz 1000 sievietēm 60 līdz 69 gadu vecumā. Aprēķināts, ka sievietēm, kuras lieto konjugētos estrogēnus un MPA 5 gadus, papildus gadījumu skaits būs no 0 līdz 3 (precīzāk = 1) uz 1000 lietotājām 50 līdz 59 gadu vecumā un no 1 līdz 9 (precīzāk = 4) uz 1000 lietotājām 60 līdz 69 gadu vecumā. Nav zināms, vai palielināts risks attiecas arī uz citiem HAT preparātiem.

Olnīcu vēzis

Ilgstoša (vismaz 5 līdz 10 gadus) tikai estrogēnus saturošu HAT preparātu lietošana sievietēm ar izoperētu dzemdi dažos epidemioloģiskos pētījumos bijusi saistīta ar palielinātu olnīcu vēža risku. Nav skaidrs, vai ilgstoša kombinētas HAT lietošana rada atšķirīgu risku nekā preparāti, kas satur tikai estrogēnus.

Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidrums aizturi organismā, tādēļ rūpīgi jānovēro pacientes ar nieru un sirdsdarbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro pacientes, kam ir termināla nieru mazspēja, jo iespējama Activelle aktīvo sastāvdaļu koncentrācijas palielināšanās asinsritē.

Sievietes ar iepriekš pastāvošu hipertrigliceridēmiju, estrogēnu aizstājterapijas vai hormonaizstājterapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā novērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija serumā, kā rezultātā radies pankreatīts.

Estrogēni paaugstina tiroīdaisaistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu daudzumu, nosakot pēc olbaltumiem saistītā joda (OSJ), T4 līmeni (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisko testu) vai T3 līmeni (nosakot ar radioimunoloģisko testu). T3 sveķu saistīšana samazinās, kas liecina par paaugstināto TSG līmeni. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo olbaltumu līmenis, t. i., kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var paaugstināties citu plazmas olbaltumu (angiotenzinogēna/renīna substrāta, alfa-1-antitripsīna, ceruloplazmīna) līmenis.

Nav pārliecinošu pierādījumu par kognitīvās funkcijas uzlabošanu. WHI pētījumā iegūti pierādījumi par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtraukti lietojamu kombinētu KZE un MPA preparātu lietošanu pēc 65 gadu vecuma. Nav zināms, vai šie novērojumi attiecas arī uz jaunākām sievietēm pēcmenopauzes periodā vai citiem HAT preparātiem.

Activelle satur laktozes monohidrātu. Pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nevajadzētu lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Estrogēnu un progestagēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošos enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns un efavirenzs).

Lai gan zināms, ka ritonavīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji – inducējoši. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu preparāti var inducēt estrogēnu un progestagēnu metabolismu.

Klīniski paātrinātais estrogēnu un progestagēnu metabolisms var samazināt medikamenta efektivitāti un radīt dzemdes asiņošanas raksturojuma pārmaiņas.

Aktīvās vielas, kas inhibē aknu mikrosomālo zāles metabolizējošo enzīmu aktivitāti, piemēram, ketokonazols, var palielināt cirkulējošo Activelle aktīvo vielu koncentrāciju.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Activelle nav indicēta grūtniecības laikā.

Ja lietojot Activelle iestājas grūtniecība, medikamenta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Dati no neliela grūtniecību skaita, norāda par noretisterona nevēlamo ietekmi uz augli. Lietojot devas, kas pārsniedza normāli lietotās perorālās kontracepcijas un HAT preparātu devas, novērota sievišķo augļu maskulinizācija.

Vairumā epidemioloģisko pētījumu nav iegūtas norādes, ka estrogēnu un progestagēnu kombinācijai būtu teratogēna vai fetotoksiska iedarbība.

Zīdīšanas periods

Activelle nav indicēta zīdīšanas laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskā pieredze

Klīniskos pētījumos ar Activelle biežākā blakusparādība bija vagināla asiņošana. 11% sieviešu 1 mēneša laikā, 15% sieviešu 4 mēnešu laikā un 11% sieviešu 6 mēnešu pētījuma beigās ziņoja par asiņošanu un smērējošiem izdalījumiem. Turpmāk, dotajā tabulā, norādītas visas blakusparādības, kas ir ar lielāku rašanās biežumu ar Activelle ārstētām pacientēm, salīdzinot ar placebo, un kas pēc vispārēja vērtējuma ir iespējami saistītas ar terapiju.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100; < 1/10	Retāk ≥ 1/1000; < 1/100	Reti ≥ 1/10 000; < 1/1000
Infekcijas un invāzijas		Vulvovagināla mikoze, sk. arī “Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības”		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100; < 1/10	Retāk ≥ 1/1000; < 1/100	Reti ≥ 1/10 000; < 1/1000
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība, skatīt arī “Ādas un zemādas audu bojājumi”	
Metabolisma un barošanās traucējumi			Šķidruma aizture, sk. arī “Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā”	
Psihiskie traucējumi			Depresija vai depresijas paasinājums Nervozitāte	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	Migrēna Reibonis	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā Slikta dūša	Vēdera uzpūšanās Dispepsija	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze vai nātrene Alopēcija Akne	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes Kakla/spranda sāpes Sāpes ekstremitātēs	Krampji kājās	
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Vagināla asiņošana	Endometrija sabiezējums Vulvovagināla mikoze	Krūšu sāpīgums Krūšu diskomforts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Perifēra tūska	

Krūts vēzis

Saskaņā ar daudzu epidemioloģisko pētījumu un viena randomizēta, placebo kontrolēta pētījuma – *Women’s Health Initiative (WHI)* – rezultātiem, kopējais krūts vēža risks sievietēm, kuras HAT lieto pašreiz vai lietojušas nesen, palielinās līdz ar HAT ilgumu.

Tikai estrogēnu saturošas HAT lietošanas gadījumā aprēķinātie relatīvā riska (RR) raksturlielumi, kas iegūti 51 epidemioloģiskā pētījuma (kuros >80% HAT lietošanas gadījumu bija tikai estrogēnu saturoša HAT) oriģinālo datu atkārtotā analizē un no epidemioloģiskā *Million Women Study (MWS)*, ir līdzīgi – attiecīgi 1,35 (95% TI 1,21 – 1,49) un 1,30 (95% TI 1,21 – 1,40).

Par estrogēna un progestagēna kombinēto HAT veikti vairāki epidemioloģiski pētījumi, kuros ziņots par lielāku kopējo krūts vēža risku nekā tikai estrogēnu lietošanas gadījumā.

MWS ziņots, ka salīdzinājumā ar sievietēm, kuras nekad nav lietojušas šos preparātus, dažāda veida kombinētu estrogēna un progestagēna HAT lietošana bija saistīta ar lielāku krūts vēža risku (RR = 2,00, 95% TI 1,88 – 2,12) nekā tikai estrogēna (RR = 1,30, 95% TI: 1,21 – 1,40) vai tibolona lietošanas gadījumā (RR = 1,45; 95% TI 1,25 – 1,68).

WHI pētījumā ziņots par 1,24 riska raksturlielumu visām lietotājām salīdzinājumā ar placebo (95% TI 1,01 – 1,54) pēc 5,6 gadiem kombinētas estrogēna un progestagēna (KZE + MPA) HAT lietošanas.

Pēc MWS un WHI pētījumu rezultātiem aprēķinātais absolūtais risks norādīts tālāk.

MWS no zināmās vidējās krūts vēža sastopamības attīstītās valstīs tika aprēķināts, ka:

- sievietēm, kuras nelieto HAT, aptuveni 32 no katrām 1000 paredzams diagnosticēt krūts vēzi 50 līdz 64 gadu vecumā,
- no 1000 sievietēm, kuras pašlaik lieto vai nesen lietojušas HAT, attiecīgajā laika periodā būs šāds papildus gadījumu skaits:
 - sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu aizstājterapiju:
 - no 0 līdz 3 (precīzāk = 1,5) 5 lietošanas gados,
 - no 3 līdz 7 (precīzāk = 5) 10 lietošanas gados;
 - sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēna un progestagēna HAT:
 - no 5 līdz 7 (precīzāk = 6) 5 lietošanas gados,
 - no 18 līdz 20 (precīzāk = 19) 10 lietošanas gados.

WHI pētījumā tika noskaidrots, ka pēc 5,6 gadu novērošanas sievietēm 50 līdz 79 gadu vecumā kombinētas estrogēna un progestagēna HAT (KZE + MPA) lietošanas dēļ būs papildus 8 invazīva krūts vēža gadījumi uz 10 000 sieviešu gadiem.

Saskaņā ar pētījuma datu aprēķiniem, noteikts, ka:

- no 1000 sievietēm placebo grupā
 - 5 gados tiks diagnosticēti aptuveni 16 invazīva krūts vēža gadījumi,
- no 1000 sievietēm, kuras lietoja kombinētu estrogēna un progestagēna HAT (KZE + MPA), papildus gadījumu skaits būs
 - no 0 līdz 9 (precīzāk = 4) 5 lietošanas gados.

Papildus krūts vēža gadījumu skaits sievietēm, kuras lieto HAT, ir visumā līdzīgs sievietēm, kuras sāk HAT neatkarīgi no vecuma sākšanas brīdī (no 45 līdz 65 gadu vecumam) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Endometrija vēzis

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un endometrija vēža risks palielinās līdz ar estrogēnu monoterapijas lietošanas ilgumu. Saskaņā ar epidemioloģisko pētījumu datiem, precīzākais riska novērtējums ir tāds, ka sievietēm, kas nelieto HAT, paredzams diagnosticēt aptuveni 5 endometrija vēža gadījumus uz katrām 1000 sievietēm 50 līdz 65 gadu vecumā. Atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēna devas, ziņotā endometrija vēža sastopamības palielināšanās estrogēnu monoterapijas lietotājām variē no 2 līdz 12 reizēm vairāk nekā nelietotājām. Progestagēna pievienošana estrogēna monoterapijai stipri mazina šo paaugstināto risku.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredze

Papildus iepriekš minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par tām, kas norādītas tālāk, ir ziņots brīvpārīgajā ziņošanas sistēmā, un tās, pēc vispārējiem ieskatiem, ir iespējami saistītas ar Activelle 1 mg/0,5 mg terapiju. Šo spontāno nevēlamo blakusparādību ziņošanas biežums ir ļoti reti (<1/10 000 pacientgadu). Pēcreģistrācijas datus iespaido nepilnīgā ziņošana, īpaši, kas attiecas uz triviālām un labi zināmām nevēlamajām blakusparādībām. Tālāk norādīto sastopamību jāvērtē uzmanīgi:

- labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus): endometrija vēzis;
- psihiskie traucējumi: bezmiegs, trauksme, mazināta vai palielināta dzimumtieksme;
- nervu sistēmas traucējumi: reibonis;
- acu slimības: redzes traucējumi;
- asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensijas paasinājums;
- kuņģa-zarnu trakta traucējumi: dispepsija, vemšana;
- aknu un/vai žultsceļu traucējumi: žultspūšļa slimība, žultsakmeņu slimība, žultsakmeņu slimības paasinājums, žultsakmeņu slimības recidīvs;
- ādas un zemādas audu bojājumi: seboreja, izsitumi, angioneirotiska tūska;
- reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: endometrija hiperplāzija, vulvovagināla nieze;
- izmeklējumi: ķermeņa masas samazināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās.

Saistībā ar estrogēna/progestagēna terapiju, publikācijās ir ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- estrogēnatkarīgi labdabīgi un ļaundabīgi jaunveidojumi, piemēram, endometrija vēzis,
- venoza trombembolija, piemēram, dziļo kāju vai iegurņa vēnu tromboze un plaušu embolija, biežāk vērojama hormonaizstājterapijas lietotājiem nekā nelietotājiem (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 4.3 un 4.4),
- miokarda infarkts un insults,
- žultspūšļa slimība,
- ādas un zemādas audu bojājumi: hloazma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulāra purpura,
- iespējama demence (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Par pārdozēšanu var liecināt slikta dūša un vemšana. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: estrogēni un progestagēni, fiksēta kombinācija, ATĶ kods: G03FA01.

Estrogēns un progestagēns nepārtraukti lietojami, kombinētai hormonaizstājterapijai (HAT).

Estradiols: aktīvā viela ir sintētisks 17β-estradiols, kas ir ķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam cilvēka estradiolam. Tas aizstāj estrogēna veidošanās izbeigšanos sievietēm menopauzē un mazina menopauzes simptomus.

Noretisterona acetāts: tā kā estrogēni veicina endometrija augšanu, to lietošana monoterapijā palielina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestagēnu pievienošana mazina, bet pilnībā nenovērš estrogēnu izraisīto endometrija hiperplāzijas risku sievietēm ar saglabātu dzemdi.

Menopauzes simptomu mazināšanās tiek sasniegta pirmo terapijas nedēļu laikā. Ar 3. nedēļu mazāks vidēju vai stipru karstuma viļņu vidējais skaits 0,5 mg estradiola terapijas grupā bija statistiski nozīmīgāks ($p \leq 0.001$), salīdzinot ar placebo grupu. Samazināšanās saglabājās līdz pētījuma beigām 24. nedēļā.

Activelle ir nepārtraukti lietojams kombinēts 17β-estradiola un noretisterona acetāta HAT preparāts, ko ordinē, lai izvairītos no regulāras asiņošanas, kas rodas pārtraucot zāļu lietošanu cikliskas vai sekvenciālas HAT gadījumā. 89% sieviešu 6. terapijas mēneša laikā novēroja amenoreju (nevis asiņošanu vai smērējošus izdalījumus). Asiņošana un/vai smērējoši izdalījumi radās 11 līdz 15% sieviešu pirmo 6 terapijas mēnešu laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas Activelle lietošanas, 17β-estradiols uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta, tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā 5 līdz 8 stundu laikā. Pēc 2 Activelle tablešu lietošanas vidēji maksimālā koncentrācija plazmā bija 24 pg/ml (CV 38%). 17β-estradiola eliminācijas pusperiods ir aptuveni 15 stundas. Tas cirkulē asinsritē saistīts ar DzHSG (37%) un albumīnu (61%) un tikai 1-2% ir nesaistītā veidā. 17β-estradiola metabolisms galvenokārt notiek aknās un zarnās, taču arī mērķa orgānos, un tas ietver arī mazāk aktīvu vai neaktīvu metabolītu, to vidū estrona, kateholestrogēnu un vairāku estrogēna sulfātu un glikuronīdu veidošanos. Konjugētie estrogēni tiek izdalīti ar žulti, kur tie tiek hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepatiskā cirkulācija), un galvenokārt ar urīnu bioloģiski neaktīvā veidā.

Pēc perorālas Activelle lietošanas noretisterona acetāts ātri uzsūcas un pārveidojas par noretisteronu (NET). Tas veic pirmā loka metabolismu aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2,4 ng/ml CV 41% (pēc 2 Activelle tablešu lietošanas) pēc 0,5 līdz 1,5 stundas. NET terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 līdz 11 stundas. NET saistās ar DzHSG (36%) un albumīnu (61%). Svarīgākie metabolīti ir 5 α-dihidro-NET un tetrahidro-NET izomēri, kas izdalās galvenokārt urīnā sulfāta vai glikuronīda savienojumu veidā.

Noretisterona acetāts neietekmē estradiola farmakokinētiku.

Farmakokinētika vecākiem cilvēkiem nav pētīta.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Estrogēnu akūtā toksicitāte ir zema. Tā kā pastāv izteiktas preklīnisko pētījumu rezultātu atšķirības dzīvnieku sugu vidū un starp dzīvniekiem un cilvēkiem, šos rezultātus nevar izmantot, lai noteiktu estrogēnu lietošanas ietekmi cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem estradiols vai estradiola valerāts izraisīja embrioletālu ietekmi jau relatīvi mazās devās; vīriešu dzimuma augļiem novēroja uroģenitālā trakta anomālijas un feminizāciju.

Noretisterons, tāpat kā citi progestagēni, izraisīja virilizāciju sieviešu dzimuma augļiem žurkām un pērtiķiem. Pēc lielu noretisterona devu lietošanas tika novērota embrioletāla ietekme.

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, kas iztirzāts citās ZA nodaļās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

laktozes monohidrāts,
kukurūzas ciete,
hidroksipropilceluloze,
talks,
magnija stearāts.

Apvalks:

hipromeloze,
triacetīns,
talks.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Neatdzesēt. Uzglabāt iepakojumu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1 x 28 tabletes vai 3 x 28 tabletes kalendārveida iepakojumā.

28 tablešu kalendārveida iepakojumam ir 3 daļas:

- no krāsaina, necaurspīdīga polipropilēna gatavots pamats,
- no caurspīdīga polistirēna gatavots gredzenveida vāciņš,
- no krāsaina necaurspīdīga polistirēna gatavota skala centrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

0X-XXXX

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

mm/gggg

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Activelle un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

Estradiolum/Norethisteroni acetatas

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur:
0,5 mg estradiola (hemihidrāta veidā),
0,1 mg noretisterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Activelle satur laktozi. Pilnu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
1 x 28 apvalkotās tabletes
3 x 28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neatdzesēt.

Kalendārveida iepakojumu uzglabāt ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

08-XXXX

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
KALENDĀRVEIDA IEPAKOJUMA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Activelle un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]
Estradiolum/Norethisteroni acetat
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

28 apvalkotās tabletes

6. CITA

Novo Nordisk A/S

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Activelle un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes**
[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]
Estradiols (*Estradiolum*), noretisterona acetāts (*Norethisteroni acetatas*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Activelle un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Activelle lietošanas
3. Kā lietot Activelle
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Activelle
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ACTIVELLE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Activelle pieder hormonaizstājterapijas (HAT) zāļu grupai, sauktai par nepārtraukti lietojamu kombinēto HAT, kas jālieto katru dienu bez pārtraukumiem.

Activelle nozīmē lai atvieglotu nepatīkamos simptomus (karstuma viļņus, svīšanu naktī un maksts sausumu), kas rodas, kad estrogēna līmenis samazinās un izbeidzas menstruācijas (menopauzē).

Activelle nozīmē sievietēm ar saglabātu dzemdi un kurām menstruācijas izbeigušās vairāk nekā pirms gada.

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanu ar Activelle ir ierobežota.

2. PIRMS ACTIVELLE LIETOŠANAS

Nelietojiet Activelle šādos gadījumos

Ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz jums, **izstāstiet to savam ārstam**. Neuzsāciet Activelle lietošanu:

- ja jums ir **alerģija (paaugstināta jutība)** pret estradiolu, noretisterona acetātu vai kādu citu Activelle sastāvdaļu (skatīt sadaļā 6. *Sīkāka informācija*)
- ja jums ir vai arī ir bijis **krūts vēzis**, vai ir aizdomas par to,
- ja jums ir **dzemdes gļotādas** (endometrija) **vēzis** vai ir aizdomas par kādu estrogēnatkarīgu audzēju,
- ja jums ir kāda **vagināla asiņošana**, ko jūsu ārsts nav diagnosticējis,
- ja jums ir **endometrija hiperplāzija** (pārmērīga dzemdes gļotādas augšana), kas nav bijusi ārstēta,
- ja jums ir **asins recekļi** (dziļo vēnu tromboze vai plaušu embolija) vai iepriekš ir bijuši asins recekļi bez skaidra iemesla, piemēram, saistībā ar operāciju vai grūtniecību,
- ja jums nesen ir bijusi **sirdslēkme, trieka** vai ir **stenokardija**,

- ja jums ir vai ir bijuši **aknu darbības traucējumi**, pēc kuriem aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies,
- ja jums ir **porfirija** (aknu enzīma slimība).

Īpaša piesardzība, lietojot Activelle, nepieciešama šādos gadījumos

Ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz jums, **izstāstiet to savam ārstam**. Iespējams, jūsu ārsts gribēs sekot jūsu ārstēšanai rūpīgāk. Reizēm šie stāvokļi var rasties atkārtoti vai pastiprināties ārstēšanas laikā ar Activelle:

- ja jums ir kāds **traucējums, kas iespaido dzemdes gļotādu**, kā, piemēram, mioma (labdabīgs audzējs), endometriozs (dzemdes gļotādas audu veidošanās ārpus dzemdes) vai ir bijusi endometrija hiperplāzija (pārmērīga dzemdes gļotādas augšana),
- ja jums agrāk ir **bijusi asins recekļu veidošanās** (tromboze) vai to veidošanās riska faktori (asins recekļu riska faktori un simptomi ir uzskaitīti sadaļā 4., *Citas kombinētās HAT blakusparādības*),
- ja **kādai no jūsu tuvākajām radniecēm ir bijis krūts vēzis** vai cits estrogēnatkarīgs audzējs (endometrija vēzis),
- ja jums ir **paaugstināts asinsspiediens**,
- ja jums ir **aknu darbības traucējumi**, piemēram, aknu adenoma (labdabīgs audzējs),
- ja jums ir **nieru vai sirds darbības traucējumi**,
- ja jums ir cukura **diabēts** vai **žultsakmeņu slimība**,
- ja jums ir **epilepsija** vai bronhiālā **astma**,
- ja jums ir **migrēna** vai **stipras galvassāpes**,
- ja jums ir **sistēmiska sarkanā vilkēde** (SSV, autoimūna kalogēna slimība, kas var ietekmēt vairākas orgānu grupas),
- ja jums ir **augsts taukvielu līmenis asinīs** (hipertrigliceridēmija),
- ja jums ir **otoskleroze** (dzirdes pavājināšanās, dažreiz saistībā ar grūtniecību).

Medicīniskas pārbaudes

Pirms sākt Activelle lietošanu, jūsu ārsts informēs jūs par ārstēšanas riskiem un ieguvumiem (skatīt 4. sadaļā, *Citas kombinētās HAT blakusparādības*). Pirms jūs uzsākat ārstēšanu un regulāri tās laikā, jūsu ārsts novērtēs, vai ārstēšana ar Activelle ir jums piemērota.

Jūsu ārsts jums izstāstīs, cik bieži jums jāveic pārbaudes, ņemot vērā jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ja jums ir tuvas radnieces (māte, māsa, tēva vai mātes māte), kurām ir bijušas smagas sasilšanas, piemēram, asins recekļi vai krūts vēzis, arī jums var būt palielināts risks. Tādēļ jums vienmēr jāizstāsta ārstam par jebkuru savu radnieku, kuram ir bijušas smagas sasilšanas, kā arī par jebkādam izmaiņām, kādas jūs atrodat savās krūtīs.

Tāpat arī, jūsu drošībai, kopā ar jūsu ārstu regulāri:

- jāveic **jūsu krūšu pārbaude** pie jebkurām izmaiņām, tādām kā iedobums vai iegrimums ādā, izmaiņas krūtsgalā, vai kāds uztūkums, ko jūs varat redzēt vai sajūst,
- jāveic **krūšu izmeklēšana** (mammogrāfija) un **uztriepes no dzemdes kakla** analīzes.

Ja jums jāveic **asins analīzes**, izstāstiet savam ārstam, ka lietojat Activelle, jo estrogēns var ietekmēt noteiktu pārbaudu rezultātus.

Ja jums **paredzēta ķirurģiska operācija**, izstāstiet to savam ārstam. Lai mazinātu asins recekļu risku, jums var ieteikt pārtraukt lietot šīs tabletes 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas. Jūsu ārsts jums izstāstīs, kad jums būtu jāatsāk zāļu lietošana.

Activelle lietošanas pārtraukšana

Lietošana nekavējoties jāpārtrauc un nekavējoties jākontaktējas ar jūsu ārstu, ja jums rodas kāds no zemāk minētajiem gadījumiem:

- ja jums ir agrāk nebijušas **migrēnas tipa galvassāpes**,
- ja jums **parādās dzeltena ādas un acu krāsa** (dzelte) vai aknu darbības traucējumi,
- ja jūsu **asinsspiediens paaugstinās**, kamēr lietojat Activelle,

- ja jums iestājas **grūtniecība**,
- ja jums rodas **kāds no sadaļā 2. Nelietojiet Activelle šādos gadījumos** minētajiem **gadījumiem**.

Citu zāļu lietošana

Activelle darbību var mazināt šādas zāles:

- zāles **epilepsijas** ārstēšanai (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns),
- zāles **tuberkulozes** ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, rifabutīns),
- zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai (piemēram, nevirapīns, efavirenzis, ritonavīrs un nelfinavīrs),
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*) saturoši ārstniecības augu preparāti.

Activelle iedarbību var pastiprināt zāles, kas satur **ketokonazolu** (pretsēnīšu līdzeklis).

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojusi, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, ārstniecības augu preparātus vai citus dabas produktus.

Activelle lietošana kopā ar uzturu

Tabletes var lietot kopā ar uzturu un dzērienu vai bez tā.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Activelle, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Activelle neiespaido spējas droši apkalpot mehānismus vai vadīt transportlīdzekli.

Svarīga informācija par kādu no Activelle sastāvdaļām

Activelle satur laktozi. Ja jums ir noteikta cukuru nepanesība, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu pirms uzsākat Activelle lietošanu.

3. KĀ LIETOT ACTIVELLE

Vienmēr lietojiet Activelle tieši tā, kā ārsts jums norādījis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Lietojiet pa vienai tabletei reizi dienā apmēram vienā un tajā pašā dienas laikā.

Ieņemiet tableti kopā ar vienu glāzi ūdens.

Lietojiet tabletes bez pārtraukuma katru dienu. Kad no kalendārveida iepakojuma izlietotas visas 28 tabletes, tūlīt sāciet lietot nākamo iepakojumu.

Instrukciju par kalendārveida iepakojuma lietošanu skatīt *Informācija lietotājam* lietošanas instrukcijas beigās.

Ārstēšanu ar Activelle var sākt jebkurā jums ērtā dienā. Tomēr, ja jūs pārejat no HAT preparāta, kura lietošanas laikā jums bija menstruācijas, ārstēšana jāsāk tūlīt pēc asiņošanas beigām.

Jūsu ārstam jācenšas nozīmēt mazākā deva pēc iespējas īsāku laika periodu jūsu simptomu ārstēšanai. Ja pēc 3 mēnešus ilgā ārstēšanas simptomi nemazinās, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojusi Activelle vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi vairāk Activelle tabletes nekā vajadzētu vai, piemēram, bērns nejauši ir ieņēmis Activelle, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai novērtētu risku un saņemtu padomu. Activelle pārdozēšana var izraisīt sliktu pašsajūtu un vemšanu.

Ja esat aizmirsusi lietot Activelle

Ja esat aizmirsusi ieņemt tableti parastajā laikā, centieties to ieņemt nākamo 12 stundu laikā. Ja ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, sāciet kā parasts nākamajā dienā. Nelietojiet divas tabletes vienlaicīgi, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Aizmirstot ieņemt tableti, var palielināties starpmenstruālās asiņošanas un smērējošu izdalījumu iespējamība, ja vien jums ir saglabāta dzemde.

Ja jūs pārtraucat lietot Activelle

Ja jūs vēlaties pārtraukt Activelle lietošanu, lūdzu, vispirms apspriediet to ar savu ārstu. Jūsu ārsts izskaidros ārstēšanas pārtraukšanas sekas un apspriedīs ar jums citas ārstēšanas iespējas.

Ja jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Activelle var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar Activelle saistīta asiņošana

Activelle neizraisīs regulāras menstruācijas, bet, uzsākot lietot tabletes, daudzām sievietēm var būt neliela vagināla asiņošana vai smērējoši izdalījumi.

Ja jums ir starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi, par to parasti nav jāuztraucas, īpaši dažu pirmo HAT lietošanas mēnešu laikā.

Bet pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar savu ārstu:

- ja asiņošana turpinās ilgāk kā dažus pirmos lietošanas mēnešus,
- ja asiņošana sākas tikai pēc kāda HAT lietošanas laika,
- ja asiņošana turpinās pēc HAT pārtraukšanas.

Jūsu ārsts var jums jautāt par jebkādu vaginālu asiņošanu (saistītu ar Activelle) regulārās pārbaudes laikā. Jums var būt noderīgi jebkuru asiņošanu pierakstīt dienasgrāmatā.

Zemāk uzskaitīto blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot sekojošu iedalījumu:

Loti bieži (rodas vairāk nekā 1 lietotājam no 10)

Bieži (rodas no 1 līdz 10 lietotājiem no 100)

Retāk (rodas no 1 līdz 10 lietotājiem no 1000)

Reti (rodas no 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000)

Nezināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Ļoti biežas blakusparādības

- vagināla asiņošana.

Biežas blakusparādības

- dzimumorgānu sēnīšu infekcija vai maksts iekaisums,
- pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija),
- slihta pašsajūta,
- sāpes vēderā (kuņģī),
- muguras vai kakla/spranda sāpes,
- sāpes rokās vai kājās,

- galvassāpes.

Retākas blakusparādības

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība),
- depresija vai esošas depresijas pasliktināšanās,
- nervozitāte,
- reibonis,
- migrēna (skatīt 2. sadaļu, *Activelle lietošanas pārtraukšana*)
- krūšu sāpīgums vai diskomforts/jutīgums,
- vēdera uzpūšanās vai diskomforts vēderā (kuņģī),
- svara palielināšanās šķidrums aiztures dēļ,
- roku un kāju pietūkums (perifēra tūska),
- krampji kājās,
- grēmas (dispepsija),
- akne (pūtītes),
- matu izkrišana,
- nieze vai nātrene.

Citas kombinētās HAT blakusparādības

Pēc estrogēnu/progestagēnus saturošu zāļu lietošanas ir ziņotas zemāk minētās blakusparādības.

Pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas audzējs (endometrija vēzis)

Sievietēm ar saglabātu dzemdi pārmērīgas dzemdes gļotādas augšanas (endometrija hiperplāzijas) risks ir palielināts. Ilgstoša estrogēnu vienu pašu lietošana palielina arī dzemdes gļotādas vēža (endometrija vēža) risku. Progestagēna, kāds ir Activelle sastāvā, pievienošana ievērojami samazina palielināto risku.

Krūts vēzis

Katrai sievietei ir risks saslimt ar krūts vēzi – neatkarīgi no tā, vai viņa lieto HAT vai ne. Sievietēm, kuras HAT lietojušas vairāk nekā 5 gadus, šis risks ir nedaudz lielāks nekā tāda paša vecuma sievietēm, kuras HAT nekad nav lietojušas. Šis risks palielinās līdz ar HAT lietošanas ilgumu un normalizējas dažu (maksimāli piecu) gadu laikā pēc HAT pārtraukšanas. Risks ir šķietami lielāks sievietēm, kuras lieto estrogēnu kombinācijā ar progestagēnu, nekā sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu vienu pašu.

Lai varētu atklāt krūts vēzi pēc iespējas ātrāk, ir ļoti svarīgi regulāri sekot izmaiņām jūsu krūtīs un pārrunāt ar jūsu ārstu par jebkurām izmaiņām. Veiciet arī regulāru veselības pārbaudi, ieskaitot mammogrāfiju. Ja esat nobažījiesies par krūts vēža risku, apspriediet ar ārstu HAT radīto risku un ieguvumu.

Asins recekļi dziļajās vēnās

Katrai sievietei ir asins recekļa veidošanās risks – neatkarīgi no tā, vai viņa lieto HAT vai ne.

HAT var 2-3 reizes palielināt asins recekļu vēnās risku, īpaši pirmajā ārstēšanas gadā. Tie ne vienmēr ir nopietni, bet tos vajadzētu ārstēt.

Jums ir vairāk iespējams veidoties asins receklis arī tad:

- ja jums ir stipri palielināts svars,
- ja jums iepriekš ir bijuši asins recekļi vai kāda asins recēšanas problēma, kurai bija nepieciešama ārstēšana ar tādu medikamentu kā varfarīns,
- ja kādam no jūsu tuvākajiem radniekiem ir bijuši asins recekļi,
- ja jums ir bijis spontānais aborts,
- ja jūs operācijas, smagas traumas vai slimības dēļ ilgstoši esat saistīta pie gultas,
- ja jums ir **sistēmiska sarkanā vilkēde** (SSV, autoimūna kalogēna slimība, kas var ietekmēt vairākas orgānu grupas),

Jums var būt asins recekļa veidošanās risks, ja jums ir:

- sāpīgs pietūkums kājā,
- pēkšņas sāpes krūškurvī,

- apgrūtināta elpošana.

Pēc iespējas ātrāk meklējiet ārstu. Pārtrauciet HAT lietošanu, kamēr jūsu ārsts teiks, ka varat to atsākt.

Sirds slimība

Ja jums kādreiz bijusi stenokardija vai sirdslēkme, jums jāapspriež iespējamais HAT lietošanas risks un ieguvums ar savu ārstu.

Nav pierādījumu tam, ka menopauzes laikā HAT būtu labvēlīga ietekme uz kardiovaskulāras slimības risku. Divu klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka sievietēm, kuras lietoja cita tipa estrogēna/progestagēna kombināciju nekā Activelle, bija nedaudz lielāks kardiovaskulāras slimības risks pirmajā lietošanas gadā.

Par citiem HAT preparātiem ir maz datu no pētījumiem, kuros pārbaudīta ietekme uz kardiovaskulāras slimības risku.

Trieka (insults)

Triekas risks var būt nedaudz lielāks, ja jūs lietojat HAT.

Citi faktori, kas arī var palielināt triekas risku ir:

- kļūstot vecākām,
- paaugstināts asinsspiediens,
- smēķēšana,
- pārmērīga alkohola lietošana,
- nevienmērīga sirdsdarbība.

Ja jums ir neizskaidrojamas migrēnas tipa galvassāpes ar vai bez redzes traucējumiem, **pēc iespējas ātrāk meklējiet ārstu.** Pārtrauciet HAT lietošanu, kamēr jūsu ārsts teiks, ka varat to atsākt.

Olnīcu vēzis

Ir daži klīnisko pētījumu pierādījumi, ka tikai estrogēnu saturošu preparātu lietošana vairāk kā 5 gadus palielina olnīcu vēža risku sievietēm, kurām ir izoperēta dzemde. Nav pārliecinoši zināms, vai ilgstoša citu tipu HAT lietošana palielina risku tādā pašā veidā.

Demence

Nav nekādu pierādījumu, ka HAT uzlabo atmiņas, domāšanas un spriešanas procesus (kognitīvās funkcijas). Ir daži pierādījumi no klīniskajiem pētījumiem par palielinātu demences risku tām sievietēm, kuras vecākas par 65 gadiem un kuras uzsākušas cita tipa estrogēna/progestagēna kombinācijas lietošanu, nekā Activelle. Nav zināms, vai šie rezultāti attiecas uz sievietēm, kuras uzsākot ārstēšanu ir jaunākas par 65 gadiem un sievietēm, kuras lieto citus HAT preparātus.

Žultspūšļa slimība

Ir ziņots par žultspūšļa slimību pēc ārstēšanas ar estrogēnu/progestagēnu.

Iedarbība uz ādu

Brūni pigmentēti plankumi uz sejas, ādas apsārtums (ieskaitot iekaisumu) uz rokām vai kājām (*erythema multiforme*), sārti, iepakelti vai zilumveidīgi izsitumi.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT ACTIVELLE

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Activelle pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neatdzesēt.

Uzglabāt iepakojumu ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāriet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Activelle satur

- Aktīvās vielas ir estradiols un noretisterona acetāts. Katra tablete satur 0,5 mg estradiola (hemihidrāta veidā) un 0,1 mg noretisterona acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, hipromeloze, triacetīns un talks.

Activelle ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, 6 mm diametrā. Uz tablešu vienas puses iegravēts “NOVO 291” un uz otras puses – Novo Nordisk logo (Apis vērsis).

Iepakojuma lielumi:

28 apvalkotās tabletes,

3 x 28 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles ir reģistrētas EEZ dalībvalstīs ar sekojošu nosaukumu:

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

Beļģija - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulgārija - Noviana™ филмирани таблетки

Čehija - Noviana potahované tablety

Dānija - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Vācija - Noviana

Ungārija - Noviana filmtabletta

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

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

Itālija - 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

Luksemburga - Activelle minor comprimés pelliculés

Nīderlande - Activelle filmomhulde tabletten

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

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

Rumānija – Noviana comprimate filmate

Slovēnija - Noviana™ filmsko obložene tablete

Slovākija - Noviana filmom obalené tablety

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

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

Lielbritānija - Noviana film-coated tablets

[Skatīt Pielikumu I – aizpildīts nacionāli]

INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Kā lietot kalendārveida iepakojumu

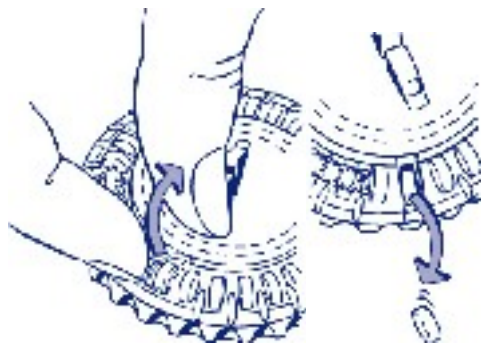
1. Noregulējiet dienu kalendāru

Pagrieziet iekšējo disku tā, lai nedēļas diena atrastos iepretim mazajai plastmasas mēlītei.



2. Kā izņemt pirmo tableti

Izlauziet plastmasas mēlīti un izkratiet laukā pirmo tableti.



3. Turpmāk katru dienu

Nākamajā dienā vienkārši pagrieziet caurspīdīgo ripu pulksteņrādītāja kustības virzienā uz bultiņas pusi par vienu iedaļu. Izņemiet nākamo tableti. Atcerieties izņemt tikai vienu tableti reizi dienā. *Caurspīdīgo ripu var pagriezt tikai pēc tam, kad no nodalījuma izņemta tablete.*

