

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI, ID-DETENTURI TA' L-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
L-Awstrija		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna L-Awstrija	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Il-Belġju		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Il-Belġju	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Il-Bulgarija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana potahované tablety	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Id-Danimarka		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali

		Id-Danimarka		acetate 0.1 mg		
L-Estonja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Il-Finlandja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Franza		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Franza	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Il-Ġermanja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
L-Ungerija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana filmtabletta	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali

L-Islanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
L-Irlanda		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle Tablets	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
L-Italja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprese film- rivestite	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Il-Latvja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Il-Litwanja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Il-Lussemburgu		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg +	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali

		Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Il-Belġju		Norethisterone acetate 0.1 mg		
L-Olanda		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn l-Olanda	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
In-Norveġja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrbhalajert	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Il-Portugall		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Id-Danimarka	Activelle	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Ir-Romanija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana comprimata filmate	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali
Is-Slovakkja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Noviana	Estradiol (bħala hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone	Pilloli miksijin b'rita	Użu orali

		Id-Danimarka		acetate 0.1 mg		
Is-Slovenja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (bhal hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Spanja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	Estradiol (bhal hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
L-Isvezja	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Id-Danimarka		Activelle	Estradiol (bhal hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali
Ir-Renju Unit		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Ir-Renju Unit	Noviana film- coated tablets	Estradiol (bhal hemihydrate) 0.5 mg + Norethisterone acetate 0.1 mg	Pilloli miksijin b'rita	Uzu orali

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET IPPREŻENTATI MILL-EMEA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI U EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' ACTIVELLE U L-ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Activelle 0.5 mg/0.1 mg huwa prodott tat-terapija tar-rimpjazzament ta' l-ormoni kombinata kontinwa (HRT) li fih 0.5 mg estradiol (E2) u 0.1 mg norethisterone acetate (NETA). Huwa maħsub sabiex jinghata darba kuljum lil nisa ta' wara l-menopawża b'utru intatt. Huwa inqas qawwi b'bilanċ ta' l-estrogenu/progestogen iktar baxx mill-prodott Activelle li huwa attwalment approvat u li fih 1 mg E2 u 0.5 mg NETA.

Ir-riferiment skond l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE kien innotifikat lis-CHMP fit-3 ta' Marzu, 2008 billi l-Ġermanja u Franza ma qisux l-applikazzjoni bħala wahda aċċettabbli. It-tnejn li huma qiesu li s-sigurtà endometrijali ta' Activelle 0.5 mg/0.1 mg ma kinitx intweriet b'mod suffiċjenti skond il-linja gwida tas-CHMP għall-prodotti tal-HRT (EMA/CHMP/021/97 rev 1). Fid-19 ta' Marzu, 2008 giet iffinalizzata lista ta' mistoqsijiet li tissottolineja l-kwistjonijiet li kellhom jiġu diskussi waqt din il-proċedura. Iż-żewġ kwistjonijiet diskussi kienu kif ġej:

Sigurtà Endometrijali

L-applikant /MAH intalab juri s-sigurtà endometrijali ta' Activelle 0.5mg/0.1mg għar-raġunijiet li ġejjin:

- Id-dejta tas-sigurtà endometrijali mhix konformi mal-linja gwida Ewropea dwar l-investigazzjoni klinika ta' prodotti mediċinali għat-terapija tar-rimpjazzament ta' l-ormoni għas-sintomi tad-defiċjenza ta' l-estrogenu f'nisa ta' wara l-menopawża (EMA/CHMP/021/97 rev1).
- Id-dejta dwar is-sigurtà endometrijali giet estrapolata minn kombinazzjoni oħra li kien fiha 1.0 mg estradiol u 0.1mg norethisterone acetate (NETA). F'dan l-istudju, il-limitu ta' fuq ta' CI ta' 95% b'żewġ naħat ta' l-inċidenza ta' l-iperplażja endometrijali kien ikbar mil-limitu massimu ta' 2%, u għalhekk mhuwiex meqjus aċċettabbli.
- Is-sigurtà endometrijali tal-kombinazzjoni ta' estrogenu u progestogen għall-proporzjon il-ġdid ta' 0.5mg/0.1mg ma tistax tiġi estrapolata mid-doża diġà mogħtija liċenzja ta' Activelle, li fiha 1mg estradiol u 0.5mg NETA. Fid-doża diġà mogħtija liċenzja ta' Activelle, il-proporzjon bejn NETA u E2 huwa 1:2, waqt li dan il-bilanċ huwa 1:5 fid-doża l-ġdida ta' Activelle.

Sommarju ta' l-Opinjoni tas-CHMP

Activelle 0.5 mg/0.1 mg huwa HRT kontinwu kombinat li fih in-nofs doża ta' estradiol (E2) u 1/5 tad-doża ta' norethisterone acetate (NETA) fil-kombinazzjoni fissa magħrufa ta' Activelle (E2 1 mg/NETA 0.5 mg). Dan ifisser li d-doži ta' E2 u NETA jitnaqqsu b'50% u 80%, rispettivament. Għalhekk, dan il-prodott ġdid fih progestogen magħruf f'doża iktar baxxa mid-doża magħrufa mqiegħda fis-suq, u bilanċ ġdid ta' l-estrogenu/progestogen (1:5 minflok 1:2).

Skond il-linja gwida ta' l-investigazzjoni klinika tal-prodotti mediċinali għat-terapija tar-rimpjazzament ta' l-ormoni tas-sintomi tad-defiċjenza tal-estrogenu f'nisa ta' wara l-menopawża (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1), is-sigurtà endometrijali trid tintwera b'mod inekwivokabbli qabel l-approvazzjoni. Din il-linja gwida tgħid li "għal kombinazzjoni ta' estrogenu/progestogen (eż. skema ġdida ta' amministrazzjoni jew qawwa ġdida) jew progestogen ġdid f'kombinazzjoni fissa, hi meħtieġa dejta endometrijali, hlief għal progestogen magħruf, bl-istess mod ta' amministrazzjoni u l-istess doża ta' progestogen bħal f'kombinazzjoni fissa magħrufa bl-estrogenu, fejn id-dejta fuq is-sigurtà endometrijali tista' tiġi estrapolata minn kombinazzjoni fissa jekk l-estrogenu jkun preżenti f'livelli simili jew iktar baxxi".

Skond din ir-rakkomandazzjoni, l-applikant ipprova dejta minn prova (KLIM/PD/7/USA) li studjat is-sigurtà endometrijali tal-kombinazzjoni ta' 1 mg E2 u 0.1 mg NETA 0.1 mg. Madankollu, l-istess membri tas-CHMP innotaw li din il-prova naqset milli turi s-sigurtà endometrijali tal-kombinazzjoni ta' 1 mg E2 u 0.1 mg NETA, billi l-limitu massimu ta' l-intervall tal-kunfidenza ta' 95% b'żewġ naħat tal-frekwenza osservata ta' l-iperplażja endometrijali kien 2.90% u għalhekk qabeż il-livell aċċettabbli ta' 2%.

- Id-dejta miġmugħa minn bosta kombinazzjonijiet tal-HRT bl-estrogenu/progestin sekwenzjali u kontinwi awtorizzati riċentement turi li l-inċidenza ta' l-iperplażja jew konsegwenzi endometrijali iktar serji kienu bejn wieħed u ieħor 0.26% matul l-ewwel sena ta' trattament, jiġifieri ferm inqas mill-inċidenza osservata ta' l-iperplażja ta' 0.8% fil-prova KLIM/PD/7/USA. Kombinazzjoni ġdida m'għandhiex tinduċi frekwenza oghla ta' iperplażja meta mqabbla ma' kombinazzjonijiet awtorizzati riċentement.
- Il-proporzjon ta' endometriju proliferattiv (71%) kien oghla; għall-kuntrarju, il-proporzjon ta' endometriju atrofik kien inqas (19%) milli mistenni mill-kombinazzjoni kontinwa. Madankollu, kampjun endometrijali minn mara li kienet ingħatat kombinazzjoni ta' E2 1 mg/NETA 0.1 mg ġie evalwat bħala fi stat "proliferattiv diżordnat". Skont il-linja gwida Ewropea, il-bijopsija endometrijali għandhom jiġu klassifikati, skond kriterji standardizzati fi klassijiet ġenerali bħala atrofici, proliferattivi, sekretorji, iperplażja mingħajr atipja, iperplażja bl-atipja, kanċer u oħrajn. Il-klassi "proliferattiva diżordnata" użata fl-istudju KLIM/PD/7/USA mhijiex definita sew u normalment mhijiex rikonoxxuta. Tikkorrispondi għal endometriju anormali u d-distinzjoni mill-iperplażja mhijiex daqshekk ċara.
- Għall-kalkolu tar-rata ta' l-inċidenza ta' l-iperplażja endometrijali u l-intervall ta' konfidenza ta' 95 % b'żewġ naħat, jekk minn bijopsija jinkiseb ammont insuffiċjenti ta' tessut jew ikun hemm ħxuna endometrijali ≥ 5 mm, il-bijopsija għandha terġa' ssir jew inkella l-pazjent jitneħħa mill-kalkolu. Fl-istudju attwali, seba' kampjuni kellhom tessut insuffiċjenti u ħxuna endometrijali > 4 mm (il-punt kruċjali għall-ħxuna endometrijali kien 4 mm). Konsegwentement, dawn is-seba' kampjuni kellhom jiġu esklużi mill-kalkolu finali.

Meta qies il-punti ta' hawn fuq, l-istess CHMP kien tal-fehma li s-sigurtà endometrijali ta' Activelle 0.5 mg/0.1 mg ma setgħetx tiġi appoġġjata mill-prova ta' KLIM/PD/7/USA.

Madankollu, l-maġġoranza tal-membri tas-CHMP approvaw l-approċċ ta' l-applikant/MAH li jipprova alternattiva b'doża baxxa ta' HRT kontinwu kombinat. Meta wieħed iqis li hemm studji li juru effetti negattivi tal-HRT kombinat dwar ir-riskju tal-kanċer tas-sider u l-kumplikazzjonijiet kardjovaskulari, ir-rakkomandazzjoni ġenerali għall-HRT hi li jiġu ttrattati biss nisa b'sintomi severi, li jkunu qed jaffettwaw il-kwalità tal-ħajja b'mod negattiv.

Il-maġġoranza tas-CHMP qiesu li l-applikant/MAH kien iġġustifika adegwament il-ġhala ma kienx sar studju fuq il-bijopsija endometrijali fuq id-doża eżatta, b'differenza għal Activelle 0.5mg/0.1mg. Abbazi ta' diversi studji oħrajn ta' diversi dozi ta' 1) estrogeni mhux opponuti, 2) kombinazzjonijiet sekwenzjali ta' estrogenu-progestogen u 3) kombinazzjonijiet kontinwi ta' estrogenu-progestogen, is-CHMP qies li kien raġonevoli u xjentifikament aċċettabbli li jestrapola li din id-doża baxxa ta' kombinazzjoni kontinwa ta' estrogenu-progestogen kienet se tirriżulta f'rata konsiderevolment iktar baxxa ta' iperplażja endometrijali minn dik li dehret f'kombinazzjoni li fiha d-doppju tad-doża ta' l-estrogenu.

Fl-analiżi sistematika ta' 30 prova randomizzata kkontrollata, it-terapija b'doża moderata jew għolja mhux opponuta ta' estrogenu kienet assoċjata ma' żidiet sinifikanti fir-rati ta' iperplażja endometrijali bir-rati jiżdiedu meta t-trattament dam iktar (Lethaby et al. Cochrane database of

systematic reviews 2004; 3). F'din l-analizi, iż-żieda ta' proġestogen bħala terapija kontinwa kienet iktar effettiva mit-terapija sekwenzjali fit-tnaqqis tar-riskju ta' l-iperplażja endometrijali aktar ma jdum it-trattament. Kien hemm evidenza ta' inċidenza oghla ta' iperplażja meta l-proġestogen inġhata kull tliet xhur meta mqabbel ma' meta l-proġestogen inġhata sekwenzjalment kull xahar. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fir-rata ta' iperplażja endometrijali ta' kombinazzjonijiet kontinwi ta' estrogeni-proġestogen meta mqabbla mal-placebo wara 12 u 24 xahar. Għalhekk, din l-analizi sistematika tappoġġja l-idea li terapija b'doża baxxa kombinata kontinwa, bħal f'Activelle 0,5mg/0,1mg, tipprovdi protezzjoni endometrijali suffiċjenti.

Dejta addizzjonali fuq l-effetti ta' prodotti b'kombinazzjonijiet kontinwi ta' estrogeni-proġestogen fuq l-iperplażja kombinata.

L-applikant intalab jipprovdi dejta addizzjonali, minn studji kliniċi u ta' osservazzjoni, ta' rilevanza għall-effetti fuq prodotti b'kombinazzjonijiet kontinwi ta' estrogeni-proġestogen fuq l-iperplażja endometrijali jew il-kanċer endometrijali.

Sommarju ta' l-Opinjoni tas-CHMP

Is-CHMP innota li l-applikant kien ipprova dawn l-argumenti biex jappoġġja s-sigurtà endometrijali ta' Activelle 0.5 mg/0.1 mg:

- l-effett proliferattiv ta' l-estrogeni mhux opponuti fuq l-endometriju jiddependi mid-doża,
- dan l-effett proliferattiv ta' l-estrogeni mhux opponuti fuq l-endometriju jiddependi mill-hin, speċjalment għal doži għoljin ta' estrogeni,
- terapija kombinata kontinwa li ddum hafna hija iktar protettiva minn terapija sekwenzjali fil-prevenzjoni ta' l-iperplażja jew karċinoma endometrijali.

a. Id-dipendenza fuq id-doża ta' l-effett proliferattiv ta' l-estrogeni mhux opponuti

Id-dipendenza fuq id-doża ta' l-effett proliferattiv ta' l-estrogeni mhux opponuti fuq l-endometriju issaħhet b'dejta mill-prova KLIM/PD/11/USA għal E2 (0.5 mg u 1 mg) u minn Pickar et al għal estrogeni ta' ekwini konġugati (CEE, minn 0.3 sa 0.625 mg).

- L-istudju KLIM/PD/11/USA:

Dan l-istudju ffoka fuq il-prevenzjoni ta' l-osteoporozzi, iżda s-sigurtà endometrijali ta' E2 0.5 mg jew 1 mg mhux opponuti matul sentejn giet iġġudata wkoll. Għandu jiġi nnotat li d-daqs tal-kampjun kien żgħir (bejn 22 u 29 mara), u ma ssemew l-ebda intervalli ta' kunfidenza ta' 95% għall-inċidenza ta' l-iperplażja. Wiehed jista' jinnota wkoll li s-sorveljanza tal-ħxuna endometrijali permezz ta' *ultrasound* pelviku wriet żieda sinifikanti, anke b'0.5 mg E2, li ma gietx irrapportata fil-grupp tal-placebo. Għalhekk, minkejja żieda relatata mad-doża fil-inċidenza ta' l-iperplażja, id-dejta setgħet titqies insuffiċjenti biex wiehed jaasal għal konklużjonijiet definiti dwar is-sigurtà endometrijali ta' E2 0.5 mg.

- Pickar J.H. et al.:

L-oġġettiv ta' dan l-istudju kien li jiddetermina s-sigurtà endometrijali ta' sentejn trattament b'doži baxxi ta' CEE (0.3, 0.45 u 0.625 mg). Id-dejta tissuggerixxi li hemm relazzjoni dipendenti fuq id-doża bejn is-CEE mhux opponut u r-riskju ta' l-iperplażja. Rigward il-prova KLIM/PD/11/USA, id-daqs tal-kampjun jista' jitqies żgħir wisq biex iwassal għal konklużjoni definita dwar is-sigurtà endometrijali.

Bhala konklużjoni, is-CHMP qabel li l-effetti proliferattivi ta' l-estrogeni mhux opponuti fuq l-endometriju huma dipendenti mid-doża ta' l-estrogeni. Madankollu, xi membri tal-CHMP qiesu li anke jekk l-inċidenza osservata ta' l-iperplażja mad-doża ġdida ta' E2 0.5 mg/NETA 0.1 mg għandha tkun inqas minn dik osservata b'kombinazzjoni ta' E2 1mg/NETA 0.1mg, ma ntweriex inekwivokament li se tkun fil-limiti aċċettabbli skond il-linja gwida Ewropea.

b. Id-dipendenza fuq id-doża ta' l-effett proliferattiv ta' l-estrogeni mhux opponuti

Huwa stabbilit sew li l-użu ta' estrogeni mhux opponuti fin-nisa b'utru intatt huwa assoċjat ma' zieda gradwali fl-inċidenza ta' l-iperplażja fin-nisa waqt it-trattament. Madankollu, xi membri tas-CHMP kienu tal-fehma li d-dejta pprovduta mhijiex biżżejjed biex tappoġġja l-ħsieb li dan mhuwiex il-każ bi 0.5 mg E2. Id-daqs tal-kampjun ta' l-istudju KLIM/PD/11/USA jista' jitqies żgħir wisq biex iwassal għal xi konklużjoni definita dwar is-sigurtà endometrijali ta' E2 0.5 mg, anke għal trattament li jdum sentejn. Fl-istudju ta' Pickar J.H. et al, ir-relazzjoni bejn id-dewmien tat-trattament u l-inċidenza ta' l-iperplażja ġew osservati wkoll bid-doża baxxa ta' 0.3 mg CEE.

c. Terapija kontinwa kombinata mqabbla ma' terapija sekwenzjali fil-prevenzjoni ta' l-iperplażja jew karċinoma endometrijali

L-analizi Cochrane (Lethaby et al 2004) u l-analizi ta' dejta minn osservazzjonijiet disponibbli (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) jissuġġerixxu li ż-żieda ta' proġestogen għal ta' l-anqas 12-il jum f'kull ċiklu tnaqqas, iżda tista' ma teliminax kompletament iż-żieda fl-inċidenza tal-kanċer endometrijali ikkawżat minn estrogeni mhux opponuti, u li HRT ikkombinat kontinwu ma jzidx ir-riskju ta' kanċer endometrijali. Madankollu, is-CHMP innota li l-qawwiet studjati ma kinux jinkludu E2 0.5 mg/NETA 0.1 mg. L-unika prova li studjat id-doża ta' 0.1 mg NETA kien l-istudju ta' Novo Nordisk KLIM/PD/7/USA, li xi membri tas-CHMP qiesu bhala wiehed inkonklussiv. Għalhekk, id-dejta minn doża oghla ta' NETA jew proġestogeni oħra ma tistax tiġi estrapolata għad-doża ta' 0.1 mg NETA.

Meta qiesu dawn l-argumenti, il-maġġoranza tal-membri tas-CHMP kienu tal-fehma li d-dejta ppreżentata turi l-importanza ta' tipi ta' reġimens b'estroġenu-proġestogen għall-assoċjazzjoni mar-riskju tal-kanċer endometrijali. Din id-dejta, flimkien ma' dejta dwar l-effetti fuq l-iperplażja endometrijali, tagħti appoġġ konvinċenti għas-suppożizzjoni li trattament kombinat kontinwu jipproteġi l-endometriju kemm mill-iperplażja kif ukoll min-neoplasja, effett protettiv li jidher li hu kemm relattiv kif ukoll assolut (jiġifieri jqiegħed lin-nisa trattati f'riskju iżgħar min-nisa mhux ittrattati) u dan jidher li jiżdied iktar ma jdum it-trattament. Din l-osservazzjoni hija konsistenti wkoll ma' l-effetti farmakodinamiċi magħrufa ta' proġestogeni miżjuda fuq l-endometriju, eż. ir-regolazzjoni 'l isfel tal-livelli tar-riċetturi ta' l-estroġenu (ER) u l-atrofija endometrijali. Abbażi ta' din id-dejta kollha, il-maġġoranza tas-CHMP kienet tal-fehma li Activelle 0.5 mg estradiol/0.1 mg NETA huwa sigur f'termini tar-riskju ta' l-iperplażja endometrijali u tan-neoplasja u joffri alternattiva meħtieġa għar-rimpjazzament ta' doża baxxa ta' ormoni b'bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju.

RAĠUNIJIET

Billi

- is-sigurtà endometrijali tal-prodott Activelle 0.5mg estradiol/0.1mg NETA hija appoggjata b'mod suffiċjenti bid-dejta sottomessa.
- fil-livell ta' l-iperplażja endometrijali, il-prova fuq il-prodott b'1 mg estradiol/0.1 mg NETA tindika effetti protettivi adegwati, għalkemm b'limitu ta' kunfidenza ta' fuq ta' l-istima tar-rata ta' l-iperplażja li jaqbeż ir-rakkomandazzjoni fil-linja gwida.
- ir-riskju ta' l-iperplażja f' Activelle 0.5 mg estradiol/0.1 mg NETA huwa iktar baxx milli għall-prodott NETA 1 mg estradiol/0.1 mg, li fih nofs id-doża meta mqabbel ma' prodott HRT kummerċjalment disponibbli.
- iż-żieda ta' proġestogen għal 12-il jum f'ċiklu ta' trattament ta' kull xahar hi meqjusa suffiċjenti biex tipproteġi l-endometriju minn riskju eċċessiv ta' iperplażja (u finalment kanċer endometrijali), u anke perjodi itwal, u kombinazzjoni kontinwa twassal għal iktar effetti protettivi.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti ta' l-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq li għalihom, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Activelle u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Activelle u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) 0.5 mg/0.1 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha:

Estradiol 0.5 mg (bħala hemihydrate) u norethisterone acetate 0.1 mg.

Sustanza mhux attiva:

Kull pillola miksija b'rita fiha lactose monohydrate 37.5 mg.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli bojod, tondi, konvessi b'dijametru ta' 6 mm. Il-pilloli għandhom imnaqqax “NOVO 291” fuq naha u “APIS” fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Terapija Ormonali Sostitwita (HRT) għal nisa b'sintomi ta' nuqqas ta' estrogeni wara aktar minn sena mill-menopawza.

L-esperjenza ta' kura fin-nisa ta' aktar minn 65 sena hija limitata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Activelle huwa terapija ormonali sostitwita, ikkombinata u kontinwa maħsub għall-użu fnisa bl-utru intatt. Għandha tittiehed pillola waħda darba kuljum mill-halq mingħajr waqfien, preferibbilment fl-istess hin kuljum.

Fil-bidu u fit-tkomplija tal-kura ta' sintomi ta' wara l-menopawza, għandha tintuża l-inqas doża effettiva fl-iqsar żmien (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Bidla għal prodott b'doża ikbar, eż. Activelle pilloli ta' 1 mg/0.5 mg, għandha tiġi kkunsidrata jekk ir-rispons wara tliet xhur ma jkunx biżżejjed għal serħan sodisfaċenti mis-sintomi.

F'nisa b'amenorreja u li ma jiehdux HRT jew nisa li jaqilbu minn prodott tal-HRT ikkombinat u kontinwu ieħor, kura b'Activelle tista' tinbeda f'kwalunkwe gurnata konvenjenti. F'nisa li jaqilbu minn trattament sekwenzjali ta' HRT, il-kura trid tinbeda hekk kif tispicċa l-mestruwazzjoni fl-intervall tal-kura.

Jekk il-pazjenta tinsa tieġu pillola, il-pillola għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr fi żmien tnax-il siegħa. Doża li ma tittiehidx tista' żżid il-probabbiltà ta' mestrwazzjoni rizultat ta' intervalli fil-kura u taqir ħafif ta' demm waqt il-kura.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi
- Kanċer tas-sider magħruf, fil-passat jew suspettat
- Tumuri malinni magħrufa jew suspettati, dipendenti fuq estrogeni (eż. kanċer ta' l-endometriju)
- Demm mill-ġenitali li ma jinstabx waqt dijanjosi
- Iperplejżja ta' l-endometriju mhux ikkurata
- Trombo-emboliżmu tal-vini idjopatika preċedenti jew attwali (trombozi tal-vini fondi, emboliżmu pulmonari)
- Mard trombo-emboliku arterjali attiv jew riċenti (eż. angina, infart mijokardijaku)
- Mard tal-fwied akut, jew passat ta' mard tal-fwied sakemm it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma ġewx għan-normal
- Porfirja

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għall-kura ta' sintomi ta' wara l-menopawża, l-HRT għandu jinbeda biss għal sintomi li jaffettwaw il-kwalità tal-ħajja b'mod negattiv. F'kull każ, għandhom jiġu stmati bir-reqqa r-riskji u l-benefiċċji ta' l-inqas kull sena u l-HRT għandu jitkompla sakemm il-benefiċċji jkunu akbar bil-qabda mir-riskji.

Eżami mediku/eżami ta' wara l-kura

Qabel ma jinbeda jew jerga' jiġi istitwit l-HRT, għandha tittiehed l-istorja medika kompleta personali u tal-familja. L-eżami fiżiku (inkluż dak pelviku u tas-sider) għandu jiġi ggwidat minn dan u mill-kontra-indikazzjonijiet u twissijiet għall-użu. Matul il-kura huma rrakkomandati eżamijiet mediċi perjodiċi ta' frekwenza u ta' natura adattati għall-mara individwali. In-nisa għandhom jingħataw parir liema bidliet f'sidirhom għandhom jiġu rrapportati lit-tabib jew lill-infermiera tagħhom (ara s-sezzjoni ta' hawn taħt "Kanċer tas-sider"). Għandhom jiġu mwettqa investigazzjonijiet, inkluża l-mammografija, skond il-prattiċi attwali aċċettati ta' eżaminazzjoni, immodifikati għall-htigijiet kliniċi ta' l-individwa.

Kundizzjonijiet li jeħtieġu supervizzjoni

Jekk kwalunkwe mill-kundizzjonijiet li ġejjin huma preżenti, seħħew fil-passat, u/jew iggravaw waqt it-tqala jew kura ormonali preċedenti, il-pazjenta għandha tiġi kkontrollata mill-viċin. Għandu jiġi kkunsidrat li dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jerggħu jitfaċċaw jew jiggravaw waqt il-kura b'Activelle b'mod partikolari:

- Leijomijoma (fibrojdi fl-utru) jew endometrijosi
- Passat ta', jew fatturi ta' riskju ta', mard trombo-emboliku (ara hawn taħt)
- Fatturi ta' riskju ta' tumuri dipendenti fuq estrogeni, eż. eredità ta' l-ewwel grad għall-kanċer tas-sider
- Pressjoni għolja
- Mard tal-fwied (eż. adenoma fil-fwied)

- Dijabete mellitus b'involverment vaskulari jew mingħajru
- Kolelitijasi
- Emigranja jew uġigh ta' ras (qawwi)
- Lupus eritematosu sistemiku
- Passat ta' Iperplejżja ta' l-endometriju (ara hawn taht)
- Epilessija
- Ażma
- Otoklerosi

Raġunijiet ta' twaqqif minnufih tal-kura

It-terapija għandha tiġi sospiza f'każ li tkun magħrufa kontra-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.3) u fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- Suffeġra jew deterjorament fil-funzjoni tal-fwied
- Żieda sinifikanti fil-pressjoni tad-demm
- L-ewwel attakk qawwi ta' wġigh ta' ras tat-tip ta' emigranja

Iperplejżja ta' l-endometriju

Ir-riskju ta' iperplejżja ta' l-endometriju u karċinoma jiżdied meta estrogeni jingħataw waħidhom għal perjodi twal (ara sezzjoni 4.8). Iż-żieda ta' proġestogenu għal mill-inqas 12-il jum kull ciklu f'nisa li ma saritilhomx isterektomija tnaqqas dan ir-riskju bil-kbir.

Fl-ewwel xhur tal-kura jistgħu jsejnhu l-mestwazzjoni riżultat ta' intervalli fil-kura u taqtir hafif ta' demm waqt il-kura. Jekk il-mestwazzjoni riżultat ta' intervalli fill-kura jew taqtir hafif ta' demm waqt il-kura jitfaċċaw wara xi żmien fuq it-terapija, jew ikompli wara li l-kura tkun giet sospiza, għandha tiġi investigata r-raġuni, li tista' tinkludi bijopsija ta' l-endometriju sabiex jiġi eskluż tumor malinn fl-endometriju.

Kanċer tas-sider

Prova klinika tat-tip randomised ikkontrollata bil-placebo, l-Inizjattiva għal-Saħħet in-Nisa (WHI), u studji epidemjoloġiċi, fosthom l-Istudju ta' Miljun Mara (MWS), irrapportaw żieda ta' kanċer tas-sider f'nisa li jieħdu estrogeni, kombinazzjonijiet ta' estrogeni-proġestogeni jew tibolone għall-HRT għal hafna snin (ara sezzjoni 4.8). Għall-HRT kollha, riskju eċċessiv isir evidenti wara ftit snin ta' użu u jiżdied tul iż-żmien tat-tehid iżda jerga' lura għal-linja bażi fi ftit (l-aktar hames) snin wara t-twaqqif tal-kura.

Fil-MWS, ir-riskju relattiv ta' kanċer tas-sider b'estrogeni ekwini kkonjugati (CEE) jew estradiol (E2) kien ikbar meta proġestogenu ġie miżjud, kemm b'mod sekwenzjali jew kontinwu, minkejja t-tip ta' proġestogenu. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' riskji differenti bejn ir-rotot differenti ta' mnejn jingħataw.

Fl-istudju WHI, il-prodott ikkombinat ta' estrogeni ekwini kkonjugati kontinwi ma medroxyprogesterone acetate (CEE + MPA) użat ġie assoċjat ma' kanċers tas-sider li kienu

kemmxejn ikbar fid-daqs u hafna drabi kellhom metastasi lokali fil-glandola limfatika meta mqabbel mal-placebo.

L-HRT, speċjalment il-kura kkombinata b' estrogenu-proġestogenu, tista' żżid id-densità tar-ritratti mammografici li jistgħu jaffettwaw b'mod negattiv l-osservazzjoni radjoloġika tal-kanċer tas-sider.

Trombo-emboliżmu tal-vini

L-HRT huwa assoċjat ma' riskju relattiv oghla ta' żvilupp ta' trombo-emboliżmu tal-vini (VTE), jiġifieri trombozi tal-vini fondi jew emboliżmu pulmonari. Prova waħda klinika kkontrollata tat-tip randomised u studji epidemjoloġici sabu riskju minn darbtejn sa tliet darbiet akbar għal min uża HRT meta mqabbel ma' min ma użax HRT. Għal min ma użax HRT huwa stmat lin-numru ta' każi ta' VTE li jseħhu fuq perjodu ta' 5 snin huwa ta' madwar 3 f'kull 1000 mara bejn 50-59 sena u 8 f'kull 1000 mara bejn 60-69 sena. Huwa stmat li f'nisa b'saħħithom li jużaw HRT għal 5 snin, in-numru ta' każi addizzjonali ta' VTE fuq perjodu ta' 5 snin ikun bejn 2 u 6 (l-aħjar stima =4) f'kull 1000 mara bejn 50-59 sena u bejn 5 u 15 (l-aħjar stima =9) f'kull 1000 mara bejn 60-69 sena. L-okkorrenza li jseħh dan huwa aktar probabbli fl-ewwel sena ta' HRT milli wara.

Fatturi ta' riskju in-ġenerali rikonoxxuti ta' VTE jinkludu l-istorja personali jew l-istorja tal-familja, obeżità severa (Indiċi tal-Massa tal-Ġisem > 30 kg/m²) u lupus eritematosu sistemiku (SLE). M'hemmx qbil dwar ir-rwol possibbli tal-vini varikużi fil-VTE.

Pazjenti b'passat ta' VTE jew stati trombofilici magħrufa għandhom riskju ikbar ta' VTE. L-HRT jista' jżid ma' dan ir-riskju. Storja personali jew storja b'saħħitha tal-familja ta' trombo-emboliżmu, jew abort spontanju rikorrenti, għandha tiġi investigata sabiex tiġi eskluża predispożizzjoni trombofilika. Sakemm issir evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi trombofilici jew tinbeda kura kontra l-koagulazzjoni tad-dem, l-użu tal-HRT f'dawn il-pazjenti għandha titqies bħala kontra-indikata. Dawk in-nisa li diġa jiehdu kura kontra l-koagulazzjoni tad-dem jinfteġu konsiderazzjoni attenta tar-riskju-benefiċċju ta' l-użu tal-HRT.

Ir-riskju ta' VTE jista' jżidied temporanjament b'immobilizzazzjoni fit-tul, trawma maġġuri jew kirurġija maġġuri. Bhal fil-pazjenti kollha wara operazzjoni, għandha tingħata attenzjoni metikoluża għall-miżuri profilattici sabiex tiġi evitata l-VTE wara kirurġija. Fejn huwa probabbli li immobilizzazzjoni fit-tul issegwi kirurġija elettiva, partikolarment kirurġija addominali jew ortopedika fir-riġlejn, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf temporanjament l-HRT minn erba' sa sitt ġimgħat qabel, jekk ikun possibbli. Il-kura m'għandiex terġa' tinbeda sakemm il-mara ma tkunx mobilizzata kompletament.

Jekk tiżviluppa l-VTE wara li tinbeda t-terapija, il-mediċina għandha titwaqqaf. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati li jkellmu t-tobba tagħhom minnufih meta jindunaw b'xi sintomu trombo-emboliku potenzjali (eż. sieq minfuha muġugħa, uġiġh fis-sider għalgharrieda, qtugħ ta' nifs).

Mard fl-arterji koronarji (CAD)

Minn provi klinici kkontrollati tat-tip randomised m'hemmx evidenza ta' benefiċċji kardjovaskulari b' estrogeni kkonjugati, ikkombinati u kontinwi u medroxyprogesterone acetate (MPA). Żewġ provi klinici kbar (WHI u HERS) jiġifieri Studju tal-Qalb u Estrogenu/ proġestin Sostitwit) urew żieda possibbli fir-riskju ta' morbożità kardjovaskulari fl-ewwel sena ta' użu u l-ebda benefiċċju in-ġenerali. Għall-prodotti oħra ta' HRT hemm biss dejta limitat minn provi klinici kkontrollati tat-tip randomised li eżaminaw l-effetti fil-morbożità jew mortalità kardjovaskulari. Għaldaqstant, m'hemmx ċertezza jekk dawn is-sejbiet jistgħux jiġu estiżi wkoll għall-prodotti l-oħra ta' HRT.

Puplesija

Prova klinika kbira tat-tip randomised (prova-WHI) sabet, bhala konsegwenza sekondarja, riskju akbar ta' puplesija iskemika fnisa b'saħħithom waqt kura b' estrogeni kkonjugati, ikkombinati u kontinwi u MPA. Għal nisa li ma jużawx HRT, huwa stmat lin-numru ta' każi ta' puplesija li jseħhu fuq perjodu ta' 5 snin huwa ta' madwar 3 f'kull 1000 mara bejn 50-59 sena u 11 f'kull 1000 mara bejn 60-69 sena. Huwa stmat li fnisa li jużaw estrogeni kkonjugati u MPA għal 5 snin, in-numru ta' każi addizzjonali jkun bejn 0 u 3 (l-aħjar stima =1) f'kull 1000 mara bejn 50-59 sena u bejn 1 u 9 (l-aħjar stima =4) f'kull 1000 mara bejn 60-69 sena. Mhux magħruf jekk iż-żieda fir-riskju jistax jiġi estiż ukoll għall-prodotti l-oħra ta' HRT.

Kanċer ta' l-ovarji

L-użu fit-tul (mill-inqas 5-10 snin) ta' prodotti tal-HRT b' estrogeni biss fnisa li kellhom isterektomija gie assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' kanċer ta' l-ovarji f'xi studji epidemjoloġiċi. M'hemmx ċertezza jekk l-użu fit-tul tal-HRT ikkombinat għandux riskju differenti mill-prodotti b'estrogeni biss.

Kundizzjonijiet oħra

L-estrogeni jistgħu jikkawżaw ir-retenzjoni ta' fluwidu, u għaldaqstant pazjenti b'disfunzjoni kardijaka jew renali għandhom jiġu osservati bir-reqqa. Pazjenti b'insuffiċjenza renali terminali għandhom jiġu osservati mill-qrib, billi huwa mistenni li jiżdied il-livell tas-sustanzi attivi f'Activele fiċ-ċirkulazzjoni.

Nisa b'ipertrigliceridimija diġà eżistenti għandhom jiġu investigati mill-qrib waqt terapija ta' estrogeni sostitwit jew terapija ormonali sostitwita, billi każi rari ta' żidiet kbar ta' trigliceridi fil-plażma li wasslu għal pankreatite ġew irrapportati b'terapija ta' estrogeni f'din il-kundizzjoni.

L-estrogeni jżidu l-globulina li tehel mat-tirojde (TBG), li twassal għal żieda ta' l-ormon tat-tirojde totali fiċ-ċirkulazzjoni, kif imkejjel bil-jodju imwahaħħal mal-proteini (PBI), bil-livelli ta' T4 (permezz ta' analiżi b'kolonna jew radju-immunassaġġ) jew bil-livelli ta' T3 (permezz ta' radju-immunassaġġ). L-assorbiment tar-reżina T3 jitnaqqas, u dan jirrifletti livell elevat ta' TBG. Konċentrazzjonijiet ta' T4 hieles u T3 hieles jibqgħu mhux mibdulini. Proteini li jehlu oħra jistgħu jkunu elevati fis-serum, jiġifieri l-globulina li tehel mal-kortikojde (CBG), il-globulina li tehel ma' l-ormon tas-sess (SHBG) li twassal għal żieda ta' kortikosteroidi u steroidi tas-sess fiċ-ċirkulazzjoni, rispettivament. Konċentrazzjonijiet ta' ormon attiv hieles jew bijoloġiku jibqgħu mhux mibdulini. Proteini oħra fil-plażma jistgħu jiżdiedu (subtrat ta' angiotensinogen/renin, alpha-l-antitrypsin, u ceruloplasmin).

M'hemmx evidenza konklużiva ta' titjib fil-funzjoni konokkittiva. Hemm ftit evidenza mill-prova ta' WHI ta' żieda fir-riskju ta' dimenzja probabbli fnisa li jibdwu jużaw CEE kontinwi u kkombinati u MPA wara l-età ta' 65 sena. Mhux magħruf jekk is-sejbiet japplikawx għal nisa wara l-menopawsa li jkunu iżgħar fl-età jew prodotti oħra ta' HRT.

Activele fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom xi waħda mill-mard ereditarji rari li ġejjin m'għandhomx jiehdu din il-medicina: intolleranza għal galactose, nuqqas ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Il-metabolizmu ta' l-estrogeni u l-progestogeni jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' sustanzi magħrufa li jistimolaw enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina, b'mod speċifiku enzimi ta'

cytochrome P450 bħal mediċini kontra l-konvulżjonijiet (eż. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) u mediċini kontra l-infettar (eż. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz). Ritonavir u nelfinavir, għalkemm magħrufin bħala inibituri qawwija, b'kuntrast juru karatteristiċi li jstimolaw meta jiġu użati ma' ormoni sterojdi. Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) jistgħu jstimolaw il-metabolizmu ta' l-estrogeni u tal-progestogeni.

B'mod kliniku, zieda fil-metabolizmu ta' l-estrogeni u progestogeni tista' twassal għal tnaqqis fl-effett u tibdil fil-profil ta' tnixxija ta' demm mill-utru.

Sustanzi attivi li jinibixxu l-attività ta' l-eżimi mikrosomali epatiċi li jimmetabolizzaw il-medicina eż. ketaconazole, jistgħu jżidu l-livelli tas-sustanzi attivi f'Activelle fiċ-ċirkulazzjoni.

4.6 Tqala u Treddigh

Activelle mhux indikat fit-tqala.

Jekk isseħh it-tqala waqt il-kura b'Activelle, il-kura għandha titwaqqaf minnufih.

Dejta fuq numru limitat ta' tqalat esposti jindikaw effetti avversi ta' norethisterone fuq il-fetu. F'dozi oġġla minn dawg normalment użati f'formulazzjonijiet ta' OC u HRT ġie osservat il-formazzjoni ta' karatteristiċi maskili f'feti femminili.

Ir-rizultati tal-biċċa l-kbira tal-istudji epidemjoloġiċi sa llum rilevanti għall-espożizzjoni aċċidentali tal-fetu għal kombinazzjonijiet ta' estrogeni u progestogeni ma indikaw l-ebda effett teratoġeniku jew fetotossiku.

Treddigh

Activelle mhux indikat fit-treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b'mod l-aktar frekwenti fil-prova klinika b'Activelle kienet il-ħruġ ta' demm mill-vaġina. 11% tan-nisa fl-ewwel xahar, 15% tan-nisa fir-raba' xahar u 11% tan-nisa fi tmiem tal-prova klinika ta' sitt xhur irrapportaw ħruġ ta' demm jew taqtir ħafif ta' demm. Ir-reazzjonijiet avversi kollha osservati li kellhom frekwenza oġġla f'pazjenti kkurati b'Activelle kkomparati mal-placebo u li b'fehmi generali huma possibbilment relatati mal-kura huma ppreżentati hawn taħt.

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna ≥1/10	Komuni ≥1/100; <1/10	Mhux komuni ≥1/1,000; <1/100	Rari ≥1/10,000; <1/1,000
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni mikotika vulvo-vaġinali, ara wkoll "Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider"		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva, ara wkoll "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda"	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Retenzjoni tal-fluwidu, ara wkoll "Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata"	
Disturbi psikjatriċi			Depressjoni jew depressjoni ggravata Nervożità	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	Emigranja Sturdament	
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali Tqalligh	Nefha addominali Dispepsja	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Hakk jew urtikarja Alopeċja Akne	
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessut konnettiv		Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-ghonq Ugħigh fl-estremità	Bughawwieġ fis-saqajn	

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna ≥1/10	Komuni ≥1/100; <1/10	Mhux komuni ≥1/1,000; <1/100	Rari ≥1/10,000; <1/1,000
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Emorraġija vaġinali	Jehxien l-endometriju Infezzjoni mikotika vulvo-vaġinali	Uġiġh fis-sider Skonfort fis-sider	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			Edima periferali	

Kanċer tas-sider

Skond evidenza minn numru kbir ta' studji epidemjoloġiċi u prova klinika wahda tat-tip randomised ikkontrollata bil-placebo, l-Inizjattiva għal Saħhet in-Nisa (WHI), ir-riskju globali tal-kanċer tas-sider jiżdied maż-żieda fit-tul ta' l-użu tal-HRT f'nisa li attwalment jużaw l-HRT jew užawh riċentement.

Għall-HRT b'estroġenu biss, l-istimi ta' riskju relattiv (RR) minn analizi mill-ġdid ta' dejta oriġinali minn 51 studju epidemjoloġiku (fejn >80% ta' l-użu tal-HRT kien b'estroġenu biss) u mill-Istudju epidemjoloġiku ta' Miljun Mara (MWS) huma simili b'1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) u 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40), rispettivament.

Għall-HRT ikkombinat minn estroġenu flimkien ma' proġestogenu, diversi studji epidemjoloġiċi rrapportaw riskju globali akbar għall-kanċer tas-sider milli b'estroġenu biss.

L-MWS irrapporta li, imqabbel ma' minn qatt ma għamel użu minnhom, l-użu ta' tipi varji ta' HRT ikkombinat minn estroġenu-proġestogenu kien assoċjat ma' riskju oġhla ta' kanċer tas-sider (RR = 2.00, 95%CI 1.88 – 2.12) mill-użu ta' estroġenu wahdu (RR = 1.30, 95%CI 1.21 – 1.40) jew użu ta' tibolone (RR=1.45, 95%CI 1.25 – 1.68).

Il-prova WHI irrapportat stima ta' riskju ta' 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) wara 5.6 snin ta' użu ta' HRT ikkombinat minn estroġenu-proġestogenu (CEE + MPA) f'dawk kollha li għamlu użu minnu meta mqabbla mal-placebo.

Ir-riskji assoluti kkalkolati mill-MWS u l-prova WHI huma ppreżentati *hawn taħt*:

L-MWS ikkalkola, mill-inċidenza medja magħrufa ta' kanċer tas-sider f'pajjizi li qegħdin jiżviluppaw, li:

- Għan-nisa li ma jagħmlux użu mill-HRT, madwar 32 f'kull 1000 huma mistennija li jiġu ddiġanjostikati li jkollhom kanċer tas-sider bejn l-etajiet ta' 50 u 64 sena.
- Għal 1000 mara li attwalment tuża jew riċentement użat l-HRT, in-numru ta' każi addizzjonali matul il-perjodu korrispondenti jkun
 - Għal min juża terapija ta' estroġenu biss sostitwit

- Bejn 0 u 3 (l-aħjar stima = 1.5) għall-użu ta' 5 snin
- Bejn 3 u 7 (l-aħjar stima = 5) għall-użu ta' 10 snin.
- Għal min juża HRT ikkombinat minn estroġenu flimkien ma' proġestogenu,
 - Bejn 5 u 7 (l-aħjar stima = 6) għall-użu ta' 5 snin
 - Bejn 18 u 20 (l-aħjar stima = 19) għall-użu ta' 10 snin.

Il-prova WHI ikkalkolat li wara 5.6 snin ta' investigazzjonijiet ta' wara f'nisa bejn l-etajiet ta' 50 u 79 sena, 8 każi addizzjonali ta' kanċer tas-sider li jinfirex ikun minhabba HRT ikkombinat minn estroġenu-proġestogenu (CEE + MPA) kull 10,000 sena tan-nisa kollha.

Skond il-kalkoli mid-dejta tal-provi, huwa stmat li:

- Għal 1000 mara fil-grupp tal-placebo,
 - Madwar 16-il każ ta' kanċer tas-sider li jinfirex ikun dijanjostikat f'5 snin.
- Għal 1000 mara li użat HRT ikkombinat minn estroġenu + proġestogenu (CEE + MPA), in-numru ta' każijiet addizzjonali jkunu
 - Bejn 0 u 9 (l-aħjar stima = 4) għall-użu ta' 5 snin.

In-numru ta' każijiet addizzjonali ta' kanċer tas-sider f'nisa li jużaw L-HRT huwa simili ħafna għan-nisa li jibdew jużaw L-HRT irrispettivament mill-età meta jibdewh (bejn l-etajiet ta' 45-65 sena) (ara sezzjoni 4.4).

Kanċer ta' l-endometriju

F'nisa bl-utru intatt, ir-riskju ta' iperplejżja ta' l-endometriju u kanċer ta' l-endometriju jiżdied maż-żieda fit-tul ta' l-użu ta' estroġeni waħidhom. Skond tagħrif minn studji epidemjoloġiċi, l-aħjar stima tar-riskju huwa li f'nisa li ma jużawx L-HRT madwar 5 f'kull 1000 huma mistenja li jiġu ddijanjostikati b'kanċer ta' l-endometriju bejn l-etajiet ta' 50 u 65 sena. Skond it-tul tal-kura u d-doża ta' l-estroġenu, iż-żieda rrapportata ta' riskju ta' kanċer ta' l-endometriju f'nisa li jużaw estroġenu waħdu tvarja minn darbtejn sa 12-il darba aktar imqabbel ma' minn ma jużahx. L-addizzjoni ta' proġestogenu ma' terapija ta' estroġenu biss tnaqqas ħafna dan ir-riskju għoli.

Esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

Miżjuda mar-reazzjonijiet avversi tal-medicina msemija hawn fuq, dawn ipprezentati hawn taht ġew irrapportati b'mod spontanju, u huma b'fehma ġenerali kkunsidrati li huma possibbilment relatati mal-kura ta' Activelle 1 mg/0.5 mg. Ir-rata ta' rrapportar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi spontanji tal-medicina hija rari ħafna (<1/10,000 sena tal-pazjenti kollha). L-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq hija suġġett għal nuqqas fir-rapportar speċjalment fil-każi ta' reazzjonijiet avversi ordinarji u magħrufa sew. Il-frekwenzi pprezentati għandhom jiġu interpretati f'dan id-dawl:

- Neoplasmi beninji u malinni (inklużi ċisti u polipi): Kanċer ta' l-endometriju
- Disturbi psikjatriċi: Insomnja, ansjetà, libido mnaqqas, libido miżjud

- Disturbi fis-sistema nervuża: Sturdament
- Disturbi fl-ghajnejn: disturbi viżivi
- Disturbi vaskulari: Pressjoni għolja ggravata
- Disturbi gastro-intestinali: Dispepsja, rimettar
- Disturbi fil-fwied u fil-marrara: Mard tal-marrara, kolelitijasi, kolelitijasi ggravata, ri-okkorrenza ta' kolelitijasi
- Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: Seborea, raxx, edima anġjonewrotika
- Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider: Iperplejżja ta' l-endometriju, ħakk vulvo-vaginali
- Investigazzjonijiet: tnaqqis fil-piż, zieda fil-pressjoni tad-demm

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati fil-letteratura b'assoċjazzjoni mal-kura b'estroġenu/ proġestoġenu:

- Neoplasmi beninji u malinni dipendenti mill-estroġenu, eż. kanċer ta' l-endometriju
- Trombo-emboliżmu tal-vini, jiġifieri trombozi fil-vini fondi tas-sieq jew tal-pelvi u emboliżmu pulmonari, huwa aktar frekwenti f'dawk li jużaw it-terapija ormonali sostitwita milli f'dawk li ma jużawhx (Għal aktar tagħrif, ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
- Infart mijokardijaku u puplesija
- Mard fil-marrara
- Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: kloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, purpura vaskulari
- Dimenzja probabbli (Għal aktar tagħrif, ara sezzjoni 4.4)

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva tista' timmanifesta bħala tqalligh u rimettar. Il-kura għandha tkun sintomatika.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Proġestogeni u estrogeni, kombinazzjonijiet fissi, Kodiċi ATC: G03FA01

Estroġenu u proġestogeni għal terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni kombinati u kontinwi (HRT).

Estradiol: Is-sustanza attiva, 17 β -estradiol, hija identika kimikament u bijoloġikament għall-estradiol uman endoġenu. Tagħmel tajjeb għan-nuqqas ta' produzzjoni ta' estrogeni fin-nisa fil-menopawża u taffi s-sintomi tal-menopawża.

Norethisterone acetate: Peress li l-estrogeni jipprovovv t-tkabbir ta' l-endometriju, estrogeni li m'għandhomx oppożizzjoni jżidu r-riskju ta' iperplejżja endometrijali u kanċer. Iż-żieda ta' proġestogeni jnaqqas iżda ma jnehhix għal kollox ir-riskju ta' iperplejżja endometrijali kkawżata mill-estrogeni f'nisja li għad għandhom l-uteru.

Ikun hemm serħan mis-sintomi tal-menopawża matul l-ewwel ftit ġimgħat ta' kura. Mat-3 ġimgħa t-naqqis fil-medja ta' numru ta' fwawwar severi għal moderati fil-grupp taht kura b'0.5 mg estradiol kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-grupp tal-placebo. Dan it-naqqis baqa' sat-tmiem l-istudju fl-24 ġimgħa.

Activelle huwa prodott ta' l-HRT kombinat u kontinwu li fih 17 β -estradiol u norethisterone acetate bl-għan li jiġi evitat id-dmija regolari ta' rtirar assoċjat ma' l-HRT ċiklikali u sekwenzjali. Fis-6 xahar ta' kura 89 % tan-nisa kellhom amenorreja (ebda dmija jew taqtir). Matul l-ewwel sitt xhur ta' kura 11 sa 15% tan-nisa kellhom dmija jew taqtir.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara t-tehid orali ta' Activelle, 17 β -estradiol jiġi assorbit mil-passaġġ gastrointestinali, jgħaddi fil-fwied u organi enteriċi oħra fejn jiġi metabolizzat għall-ewwel darba u jilhaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma fiż-żmien 5-8 sigħat. Wara t-tehid ta' żewġ pilloli ta' Activelle, il-medja ta' l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma kienet ta' 24 pg/ml (CV 38 %). Il-half-life ta' 17 β -estradiol hija ta' madwar 15-il siegħa. Jiċċirkola marbut ma' SHBG (37 %) u ma' l-albumina (61 %) waqt li madwar 1-2 % biss m'huwiex f'rabta. Il-metaboliżmu ta' 17 β -estradiol isehh l-iżjed fil-fwied u fil-musrana iżda ssehh ukoll fl-organi fejn se jaġixxi u jinvolvi l-formazzjoni ta' metaboliti inqas attivi u inattivi li jinkludu estrone, katekolestrogeni u hafna sulfati ta' l-estrogeni u glukuronidi. Estrogeni kongjugati jiġu mnehhija fil-bile fejn jiġu idrolizzati u assorbiti mill-ġdid (ċirkolazzjoni enteroepatika) u l-iżjed fl-awrina fil-forma bijoloġikament inattiva.

Wara t-tehid ta' pillola ta' Activelle, norethisterone acetate jiġi assorbit malajr u mbiddel f'norethisterone (NET). Jgħaddi fil-fwied u f'organi enteriċi oħra fejn jiġi metabolizzat għall-ewwel darba u jilhaq konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' madwar 2.4 ng/ml CV 41 % (wara t-tehid ta' żewġ pilloli ta' Activelle) fi żmien 0.5-1.5 sigħat. Il-half-life terminali ta' NET hija ta' madwar 9-11-il siegħa. NET jintrabat ma' SHBG (36 %) u ma' l-albumina (61 %). L-aktar metaboliti importanti huma l-isomeri ta' 5 α -dihydro-NET u ta' tetrahydro-NET, li jiġu mnehhija l-iżjed fl-awrina bħala kongjugati sulfati u glukuronidi.

Il-farmakokinetika ta' estradiol m'hijiex influwenzata minn norethisterone acetate

Il-farmakokinetika fl-anzjani ma gietx studjata.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

It-tossicità akuta ta' l-estrogeni hija baxxa. Minhabba d-differenzi kbar bejn is-specji annimali u bejn l-annimali u l-umani, huwa limitat il-valur tar-rizultati ta' qabel l-użu kliniku sabiex tbassar l-effett fuq l-umani.

Studji fuq l-annimali wrew li anki f' dozi relattivament baxxi estradiol u estradiol valerate kellhom effetti letali fuq l-embriju; kienu osservati malformazzjonijiet fil-passaġġ urogenitali u feminizzazzjoni ta' feti maskili.

Bhal progestogeni oħra, norethisterone jikkawża virilizzazzjoni ta' feti femminili fil-firien u fix-xadini. F' dozi għoljin, gie osservat li norethisterone kellu effetti letali fuq l-embriju.

Informazzjoni li mhiex klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin hlief għal dawk diġà diskussi f' sezzjonijiet oħra tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Maize starch
Hydroxypropylcellulose
Talc
Magnesium stearate

Il-kisja b'rita:

Hypromellose
Triacetin
Talc

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Taghmlux fil-frigġ. Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

1 x 28 pillola jew 3 x 28 pillola f'pakketti bil-kalendarju u li fihom werrej.

Il-pakkett bil-kalendarju u b'werrej u li fih 28 pillola jikkonsisti f'dawn it-tliet partijiet li ġejjen:

- Il-baži magħmula minn polypropylene ikkulurit li m'huwiex trasparenti
- L-għatu forma ta' ċirku magħmul minn polystyrene trasparenti
- Id-dajal tan-nofs magħmul minn polystyrene ikkulurit li m'huwiex trasparenti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema <u għal immaniġġar iehor>

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

[Isem u indirizz]

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website {isem ta' l-Istat Membru/
Aġenzija}

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Activelle u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) 0.5mg/0.1mg pilloli miksija b'rita
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

estradiol/norethisterone acetate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha:
estradiol 0.5mg (bħala hemihydrate),
norethisterone acetate 0.1 mg

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Activelle fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
1 x 28 pillola miksija b'rita
3 x 28 pillola miksija b'rita

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura l' l fuq minn 25°C

Tagħmlux fil-frigġ

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

<[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]>

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

<[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]>

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Activelle 0.5mg/0.1mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' TQASSIM

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Activelle u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) 0.5 mg/0.1 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

estradiol/norethisterone acetate
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

28 pillola miksija b'rita

6. OHRAJN

7. MANIFATTUR

Novo Nordisk A/S

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Activelle u ismijiet assoċjati mieghu (ara Anness I) 0.5 mg/0.1 mg pilloli miksijin b'rita
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]
Estradiol/norethisterone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tghaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Activelle u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Activelle
3. Kif għandek tiehu Activelle
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Activelle
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU ACTIVELLE U GĦALXIEX JINTUŻA

Activelle jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jintużaw fit-terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni (HRT), li jissejhu HRT kontinwu kombinat, li jittiehdu kuljum mingħajr waqfien.

Activelle jingħata biex itaffi sintomi koroh bħal fwawwar, għaraq matul il-lejl u xuttaġni vaginali, li jsejhu meta l-livelli ta' l-estrogenu jonqsu u l-pirjid jieqaf (menopawża).

Activelle jiġi mogħti lin-nisa li għad għandhom uteru u li ilhom iktar minn sena li waqfilhom il-pirjid.

L-esperjenza fl-użu ta' Activelle fin-nisa li għandhom iżjed minn 65 sena hija limitata.

2. QABEL MA TIEHU ACTIVELLE

Tiehu Activelle:

Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik **tkellem mat-tabib tieghek. Tibdiex tiehu Activelle:**

- Jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal estradiol, norethisterone acetate jew għal xi ingredjenti ohra ta' Activelle (imnizzla f'sezzjoni 6, "*Aktar tagħrif*")
- Jekk għandek jew kellek **kanċer tas-sider**, jew jekk hemm xi suspett
- Jekk għandek kanċer fit-tessut li jiksi l-uteru (endometrium) jew hemm xi suspett ta' kanċer li huwa wkoll dipendenti fuq l-estrogenu
- Jekk għandek xi fsada vaginali li ma gietx dijanjostikata mit-tabib tieghek

- Jekk għandek iperplejżja endometrijali (tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-uteru) li m'hijiex qiegħda tiġi kkurata
- Jekk għandek xi **koagulu tad-demmm** (bħal trombożi fil-vini tal-fond jew embolu fil-pulmun) jew fil-passat kellek xi koagulu tad-demmm bla ebda kawża evidenti eż. b'konnessjoni ma' xi operazzjoni jew tqala
- Jekk reċentement kellek **attakk tal-qalb, puplesija** jew għandek **aņina**
- Jekk għandek jew kellek xi **disturb fil-fwied** u t-testijiet tal-fwied tiegħek ma ġewx lura għan-normal
- Jekk għandek **porfirja** (marda ta' enzima fil-fwied)

Oqghod attent hafna b'Activelle

Jekk għandek (jew kellek) xi kundizzjonijiet minn dawn li ġejjen, għid lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li mbagħad it-tabib tiegħek ikun irid isegwi l-kura tiegħek aktar mill-viċin. F'każijiet rari, dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jergħu jiffaċċaw jew isiru aghar waqt il-kura b'Activelle:

- Jekk għandek xi **kundizzjoni li taffettwa t-tessut li jiksi l-uteru**, bħal mijoma (tumur beninn tat-tessut), endometriożi (il-preżenza tat-tessut li jiksi l-uteru barra mill-uteru) jew kellek iperplejżja endometrijali (tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-uteru)
- Jekk għandek **passat mediku ta' koaguli tad-demmm** (trombożi) jew għandek fatturi ta' riskju li jistgħu jikkawża koaguli tad-demmm (dawn il-fatturi ta' riskju u s-sintomi ta' xi koagulu tad-demmm huma mnizzla f'sezzjoni 4, "*Effetti sekondarji oħra ta' HRT kombinat*")
- Jekk xi hadd qrib fil-familja tiegħek kellha kanċer tas-sider, jew xi kanċer ieħor li għandu x'jaqsam ma' l-estrogenu (kanċer endometrijali)
- Jekk għandek pressjoni għolja
- Jekk għandek xi disturb fil-fwied bħal adenoma fil-fwied (tumur beninn)
- Jekk għandek xi disturb fil-fliewi jew fil-qalb
- Jekk għandek id-dijabete jew marda tal-ġebel fil-marrara
- Jekk għandek l-epilessija jew l-ażma
- Jekk ikollok emigranji jew uġiġat ta' ras qawwija
- Jekk għandek lupus erythematosus sistemika (SLE, marda tal-kollaġini awtoimmunitarja, li tista' taffettwa hafna mis-sistemi ta' l-organi)
- Jekk għandek livelli għoljin ta' xaham fid-demmm (ipertrigliceridimja)
- Jekk għandek otosklerożi (telf ta' smigh, xi kultant assoċjat mat-tqala)

Eżami mediku

Qabel ma tibda tiegħu Activell, it-tabib se javżak dwar il-benefiċċji u r-riskji tal-kura (ara wkoll sezzjoni 4, "*Effetti sekondarji oħra ta' HRT kombinat*"). Qabel ma tibda l-kura u b'mod regolari waqt il-kura, it-tabib se jgħarbel jekk Activelle m'hijiex il-kura adattata għalik.

It-tabib se jgħidlek kemm-il darba għandek tmur għall-eżamijiet perjodiċi, billi jikkunsidra l-istat ġenerali ta' saħħtek.

Jekk għandek xi hadd li jiġi minnek mill-viċin (ommok, oħtok, in-nanna min-naħa ta' l-omm jew min-naħa tal-missier), li batew minn mard serju, eż. koagulu tad-demmm jew kanċer tas-sider, inti wkoll tista' tkun f'riskju oġġla. Għalhekk għandek dejjem tghid lit-tabib tiegħek dwar xi hadd li jiġi minnek mill-viċin li qed ibati minn mard serju u għandek ukoll tghid lit-tabib dwar xi tibdil li tista' tara fis-sider tiegħek.

Flimkien ma' eżamijiet ta' spiss mat-tabib tiegħek, kun żgur li:

- B'mod regolari tiċċekkja s-sider tiegħek għal xi tibdil bħal formazzjoni ta' hofoz żgħar u l-gilda tinzel 'l isfel, tibdil fil-beżżula jew xi għoqqod li tista' tara jew thoss
- B'mod regolari mur biex jeżminawlek is-sider (ritratt tas-sider) u għall-eżami ċervikali

Jekk għandek bżonn tiehu xi test tad-demmm, għid lit-tabib tiegħek li qiegħda tiehu Activelle, għax l-estrogenu jista' jkollu effett fuq ir-riżultati ta' xi testijiet tal-laboratorju.

Jekk se tagħmel xi operazzjoni, tkellem mat-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok twaqqaf dawn il-pilloli minn 4 sa 6 ġimgħat qabel l-operazzjoni sabiex tnaqqas ir-riskju li jkollok xi koagulu tad-demmm. It-tabib se jgħidlek meta tkun tista' terġa' tibda tiehu l-kura.

Ieqaf tiehu Activelle

Jekk qed ikollok xi kundizzjonijiet minn dawn li ġejjien, ieqaf milli tiehu Activelle, u kkuntattja t-tabib mill-aktar fis possibbli:

- Jekk għall-ewwel darba jkollok xi **uġigh ta' ras tat-tip emigranika**
- Jekk **il-ġilda tiegħek jew għajnejk jisfaru** (suffejra) jew xi problemi ohra tal-fwied
- Jekk **titlagħlek il-pressjoni** waqt li qeda tiehu Activelle
- Jekk **toħroġ tqila**
- Jekk isehhu **xi kundizzjonijiet** minn dawk imniżżla f' sezzjoni 2, "*Tieħux Activelle*".

Meta tuża mediċini ohra

Xi mediċini jistgħu jnaqssu l-effetti ta' Activelle:

- Mediċini użati **għall-epilessija** (bħal phenobarbital, phenytoin, u carbamazepine)
- Mediċini użati **għat-tuberkulożi** (bħal rifampicin, rifabutin)
- Mediċini użati **għall-infezzjonijiet bl-HIV** (bħal nevirapine, efavirenz, ritonavir u nelfinavir)
- Prodotti magħmula mill-ħxejjex li fihom **St.John's Wort** (*Hypericum perforatum*)

Xi mediċini ohra jistgħu jżidu l-effett ta' Activelle:

- Mediċini li fihom **ketoconazole** (funġiċida)

Jekk joghġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini ohra li jinkludu dawk mingħajr riċetta, mediċini magħmula mill-ħxejjex u prodotti naturali ohra.

Meta tuża Activelle ma' l-ikel u max-xorb:

Il-pilloli jistgħu jittiehdu ma' l-ikel jew max-xorb jew fuq stonku vojta.

Tqala u Treddigh

Tieħux Activelle jekk inti tqila jew qeda tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni:

Activelle ma jaffettwax l-użu ta' xi magni u l-hila li ssuq bil-galbu.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Activelle:

Activelle fih lactose. Jekk għandek xi intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel ma tiehu Activelle.

3. KIF GħANDEK TUŻA ACTIVELLE

Dejjem għandek tiehu Activelle eżatt kif qallek it-tabib. Għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu pillola wahda darba kuljum, bejn wiehed u iehor dejjem fl-istess hin.

Hu l-pillola ma' tazza ilma.

Hu pillola darba kuljum minghajr waqfien. Wara li tkun użajt it-28 pillola go pakkett bil-kalendarju, mur dritt għall-pakkett li jmiss.

Għall-istruzzjonijiet dwar l-użu ta' pakkett bil-kalendarju, ara "Istruzzjonijiet għal min se jagħmel użu minnhom" fl-aħhar tal-fuljett ta' tagħrif.

Tista' tibda l-kura b'Activelle f'xi ġurnata konvenjenti għalik. Madankollu, jekk tkun qeda tbiddel minn prodott ta' l-HRT fejn kont tara d-demm kull xahar, ibda l-kura eżatt meta d-demm ikun waqaf.

It-tabib għandu jimmira li jagħtik l-inqas doża għall-inqas żmien biex ikollok serħan mis-sintomi. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk is-sintomi m'humix aħjar wara tliet xhur ta' kura.

Jekk tiehu Activelle aktar milli suppost:

Jekk tiehu Activelle aktar milli suppost jew jekk per eżempju xi tifel/tifla bi zball hađu Activelle, tkellem mat-tabib jew l-isptar biex tara r-riskju u tiehu parir. Doża eċċessiva ta' Activelle tista' ġġagħlek thossok se taqla' jew tirremetti.

Jekk tinsa tiehu Activelle:

Jekk tinsa tiehu l-pillola tiegħek fil-hin tas-soltu, ħudha fi żmien 12-il siegħa. Jekk ikunu għaddew iżjed minn 12-il siegħa, erga' ibda bhas-soltu l-ghada. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Meta tinsa doża jizdied ir-riskju li tara d-demm jew xi taqtir f'nofs il-kura sakemm ma kellekx l-uteru mneħhi.

Jekk tieqaf tiehu Activelle:

Jekk trid tieqaf tiehu Activelle, l-ewwel tkellem mat-tabib. It-tabib se jispjegalek x'jiġri meta twaqqaf il-kura u jiddiskuti possibiltajiet oħra miegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Activelle jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Fsada b'Activelle

Activelle m'huwiex se jikkawża fsada regolari kull xahar, iżda meta tibda tiehu l-pilloli għall-ewwel darba, hafna nisa jaraw xi ftit demm mill-vagina jew xi taqtir. Jekk tara xi demm jew taqtir f'nofs il-kura, m'hemmx xejn x'tinkwieta, speċjalment fl-ewwel ftit xhur li tkun qeda tiehu l-HRT. Iżda kkuntattja t-tabib malli tkun tista':

- Jekk id-demm ikompli anki wara l-ewwel ftit xhur
- Jekk tara d-demm wara li tkun hadt l-HRT għal xi żmien
- jekk id-demm ikompli wara li tkun waqqaft l-HRT

It-tabib se saqsik dwar fsada mill-vaġina minhabba Activelle meta tmur għall-eżami regolari tiegħek. Tkun idea tajba jekk tiegħu nota ta' xi dmija f'dijarju.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji li jista' jkollok imnizzla aktar 'l isfel huma skond il-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna (jaffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10)

Komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100)

Mhux komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000)

Rari (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000)

Rari ħafna (jaffettwa inqas minn pazjent 1 minn kull 10,000)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

Effetti sekondarji komuni ħafna

- Fsada vaġinali

Effetti sekondarji komuni

- Infezzjoni kawża ta' fungus fil-ġenitali jew infjammazzjoni vaġinali
- Tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-uteru (iperplejżja endometrijali)
- Thossok imdardra
- Uġiġħ addominali (ta' l-istonku)
- Uġiġħ fid-dahar jew fl-ġhonq
- Uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- Uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni

- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- Depressjoni jew tmur għall-agħar depressjoni li diġà teżisti
- Nervużità
- Sturdament
- Emigranja (ara "*Ieqaf tiegħu Activelle*" f' sezzjoni 2)
- Uġiġħ fis-sider jew skumdità fis-sider
- Nefha jew skumdità fl-addome (l-istonku)
- Żieda fil-piż minhabba żamma ta' l-ilma
- nefha fl-idejn jew fis-saqajn (edima periferali)
- Bugħawwiġijiet fis-saqajn
- Hruq ta' stonku (dispepsja)
- Akni
- Twaqqiġħ ta' xagħar
- Hakk u urtikarja

Effetti sekondarji ohra b'HRT kombinata

L-effetti sekondarji li ġejjen ġew irrapportati wara li ttiehdu mediċini li fihom estrogeni/prgestoġeni.

Tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-uteru (iperplejżja endometrijali) u kanċer tat-tessut li jiksi l-uteru (kanċer endometrijali)

F'nisa li għandhom l-uteru intatt, jiżdied ir-riskju li jkollhom tkabbir eċċessiv tat-tessut li jiksi l-uteru (iperplejżja endometrijali). Kura b'estroġeni mingħajr oppożizzjoni għal perijodi twal ta' żmien iżid ukoll ir-riskju ta' kanċer fit-tessut li jiksi l-uteru (kanċer endometrijali). Iż-żieda ta' proġestaġen bħal f'Activelle inaqqas bi kbir din iż-żieda ta' riskju.

Kanċer tas-sider

Kull mara għandha r-riskju li jkollha kanċer tas-sider kemm jekk tiegħu jew ma tiegħu l-HRT. Hemm żieda żgħira fir-riskju għal nisa li ilhom jiehdu l-HRT għal iżjed minn 5 snin meta mqabbla ma' nisa ta' l-istess età li qatt ma kienet l-HRT. Dan ir-riskju jiżjed skond kemm tinqa tiegħu l-HRT iżda jirritorna għal-normal fi ftit (l-iżjed hames) snin minn mindu tiegħu l-HRT. Ir-riskju jidher li huwa ogħla f' nisa li jużaw l-estrogenu flimkien ma' prġestogen meta mqabbel ma' l-estrogenu waħdu.

Biex issib tumur fis-sider l-iktar kmieni possibbli, huwa importanti li b'mod regolari tiċċekkja s-sider għal xi tibdil u tidiskuti mat-tabib dawn it-tibdil. Mur ukoll għal eżamijiet kliniċi regolari li jinkludu mammografija. Jekk inti anzjuża minhabba r-riskju ta' kanċer fis-sider għandek titkellem mat-tabib dwar ir-riskji u l-benefiċċji ta' HRT.

Koaguli tad-demem fil-vini fil-fond

Kull mara għandha r-riskju li jkollha koagulu tad-demem kemm jekk tiegħu jew ma tiegħu l-HRT. L-HRT tista' żżid ir-riskju ta' koaguli tad-demem fil-vini minn 2-3 darbiet, speċjalment fl-ewwel sena ta' kura. Dawn m'humex dejjem serji iżda għandhom jiġu kkurati.

Għandek ukoll tendenza ogħla li jkollok koagulu tad-demem :

- Jekk għandek piż żejjed
- Jekk kellek koagulu tad-demem qabel, jew kellek xi problema ta' koagulazzjoni tad-demem li kellha bżonn il-kura b' medikazzjoni li tissejjah Warfarin
- Jekk xi hadd li jiġi minnek mill-viċin kellu xi koaguli tad-demem
- Jekk kellek xi korriment
- Jekk trid toqgħod fis-sodda għal perijodu twil minhabba xi operazzjoni, ferita jew mard
- Jekk għandek lupus erythematosus sistemika (SLE, **marda tal-kollaġini awtoimmunitarja li tista' taffettwa hafna sistemi ta' organi**)

Qiegħed f'riskju li jkollok koagulu tad-demem jekk ikollok:

- Nefha f'saqajk li tkun qed tuġgħek
- Uġiġh f'daqqa f'sidrek
- Diffikultà biex tiegħu n-nifs

Ara tabib mill-aktar fis possibbli. Ieqaf tiegħu HRT sakemm it-tabib jgħidlek li tista' terġa' tibda.

Mard tal-qalb

Jekk qatt kellek angina jew attakk ta' qalb, għandek tkellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji u l-benefiċċji ta' l-HRT.

M'hemm ebda evidenza ta' effetti benefiċċjali fir-riskji ta' mard kardjovaskulari bl-HRT fil-menopawża. Riżultati minn żewġ studji kliniċi wera li nisa li užaw tip differenti ta' kombinazzjoni ta' estrogenu/proġestagen minn dak ta' Activelle kellhom daqxejn ta' żieda fir-riskju ta' mard kardjovaskulari fl-ewwel sena ta' użu.

Għal prodotti ta' HRT ohra hemm biss dejta limitata minn studji li eżaminaw l-effetti fuq ir-riskju ta' mard kardjovaskulari.

Puplesija

Hemm daqxejn ta' riskju ogħla li jkollu puplesija jekk qeda tiegħu l-HRT.

Fatturi ohra li jistgħu jiżidu r-riskju ta' puplesija huma:

- Li tikber fl-età
- Pressjoni għolja
- It-tipip

- Tixrob wisq alkohol
- Thabbit irregolari tal-qalb

Jekk ikollok:

- Ugiġhat ta' ras emigraniku minghajr kawża evidenti, b'disturbi fil-viżta jew minghajr **Ara tabib mill-aktar fis-possibbli**. Ieqaf tiegħu l-HRT sakemm jgħidlek it-tabib.

Kanċer ta' l-ovarji

Hemm xi ftit evidenza minn studji kliniċi li turi li l-użu għal iżjed minn 5 snin ta' prodotti li fihom biss estrogeni iżid ir-riskju ta' kanċer ta' l-ovarji f'nisa li tneħħilhom l-uteru. S'issa m'huwiex magħruf jekk tipi oħra ta' HRT iżid ir-riskju bl-istess mod.

Demenzja

M'hemm ebda evidenza li l-HRT itejjeb il-proċess li tiftakar, li titgħallem jew li tigudika (funzjoni konjittiva). Minn studju kliniku hemm xi ftit evidenza ta' żieda fir-riskju ta' demenzja fost in-nisa li għandhom iżjed minn 65 sena, li bdew jużaw tip ieħor ta' kombinazzjoni ta' estrogeni/progestogen minn dak ta' Activelle. M'huwiex magħruf jekk dawn ir-riżultati japplikawx għal nisa li għandhom inqas minn 65 sena meta jibdew il-kura jew għal nisa li jiehdu preparazzjonijiet oħra ta' HRT.

Mard fil-bużżieqa tal-marrara

Gie rrapportat mard fil-bużżieqa tal-marrara wara kura b'estrogeni/progestagen.

Effetti fuq il-gilda

Tbabbar kannella fil-wiċċ, ħmura fil-gilda li tinkludi infjammazzjoni fuq l-idejn jew saqajn (erythema multiforme), hump rose jew raxx li tidher qisa tbenġila.

Jekk xi wiehied mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhum iex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN ACTIVELLE

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhri mit-tfal.

Tużax Activelle wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx 'l fuq minn 25°C.

Tagħmlux fil-frigġ.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagg jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Activelle:

- Is-sustanzi attivi huma estradiol u norethisterone acetate. Kull pillola fiha 0. mg estradiol (bħala hemihydrate) u 0.1 mg norethisterone acetate.
- Is-sustanzi l-oħra huma Lactose monohydrate, maize starch, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, triacetin u talc.

Id-Dehra ta' Activelle u l-kontenuti tal-pakkett:

Il-pilloli miksija b'rita huma bojod u tondi b'dijametru ta' 6 mm. Il-pilloli huma mnaqqxa fuq naha wahda b'NOVO 291 u l-logo ta' Novo Nordisk (Apis bull) fuq in-naħa l-oħra.

Daqsijiet tal-pakkett:

28 pillola miksija b'rita

3 x 28 pillola miksija b'rita

Mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jistgħu jkunu għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dan il-prodott mediinali huwa awtorizzat fl-istati membri ta' l-EEA b'dawn l-ismijiet :

L-Awstrija - Noviana 0,5mg/0,1mg filmtabletten

Il-Belġju - Activelle minor comprimés pelliculés

Il-Bulgarija - Noviana™ филмирани таблетки

Ir-Repubblika Ċeka - Noviana potahované tablety

Id-Danimarka - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

Il-Finlandja - Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.

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

Il-Ġermanja - Noviana

L-Ungerija - Noviana filmtabletta

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

L-Irlanda - Activelle *low* 0.5mg/0.1mg film-coated tablets

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

Il-Latvja - Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes

Il-Litwanja - Activelle 0,5 mg / 0,1 mg plėvele dengtos tabletės

Il-Lussemburgu - Activelle minor comprimés pelliculés

L-Olanda - Activelle filmomhulde tabletten

In-Norveġja - Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert

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

Ir-Romanija – Noviana comprimate filmate

Is-Slovenja - Noviana™ filmsko obložene tablete

Is-Slovakkja - Noviana filmom obalené tablety

Spanja - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
L-Isvezja - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Ir-Renju Unit - Noviana film-coated tablets

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-{MA/Aġenzija}>

ISTRUZZJONIJIET GHAL MIN SE JAGHMEL UŻU MINNU

Kif tuża l-pakkett b'kalendarju

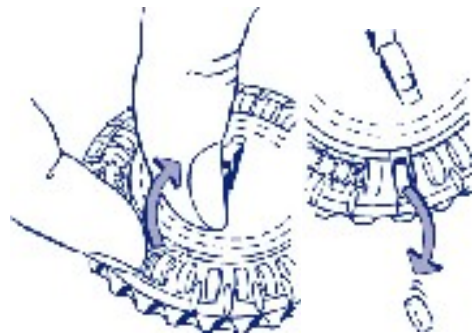
1. Issettja biex tiftakar il-ġurnata

Dawwar id-disk ta' gewwa biex tissettja l-ġurnata tal-ġingħa fuq in-naħa oppost tas-sigill żgħir tal-plastik.



2. Kif tiehu l-ewwel pillola

Kisser is-sigill tal-plastik u ohroġ l-ewwel pillola.



3. Mexxi id-dajal kuljum

L-ghada semplicement mexxi d-dajal trasperarenti spazju wiehed lejn in-naħa tal-lemin kif indikat bil-vleġġa. Ohroġ il-pillola li jmiss. Ftakar biex tiehu pillola waħda darba kuljum.

Tista' biss iddawwar id-dajal trasparenti wara li l-pillola li kien hemm fil-fetha tkun giet imneħħija.

