

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCAY/PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Austria	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgia	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Bułgaria		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Republika Czeska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana potahované tablety	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Dania		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Activelle <i>low</i> filmoverttrukne tabletter	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Estonia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Activelle	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Finlandia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu	Tabletki powlekane	Podanie doustne

		Dania		0.1 mg		
Francja		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Francja	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Węgry		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana filmtabletta	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Islandia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Irlandia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Activelle Tablets	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprime film-rivestite	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Łotwa		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Litwa		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg +	Tabletki powlekane	Podanie doustne

		DK-2880 Bagsværd Dania		octan noretysteronu 0,1 mg		
Luksemburg		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgia	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Holandia		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Holandia	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Norwegia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Dania	Activelle	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Rumunia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana comprimate filmate	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowacja		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowenia		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Hiszpania		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg +	Tabletki powlekane	Podanie doustne

		DK-2880 Bagsværd Dania	película	octan noretysteronu 0,1 mg		
Szwecja	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania		Activelle	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Wielka Brytania		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Wielka Brytania	Noviana film-coated tablets	Estradiol (w postaci półwodnej) 0,5 mg + octan noretysteronu 0,1 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU ACTIVELLE POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg to preparat wykorzystywany w ciągłej skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zawierający 0,5 mg estradiolu (E2) i 0,1 mg octanu noretysteronu (NETA). Preparat jest przeznaczony do stosowania raz na dobę u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą. Lek zawiera mniejsze dawki substancji czynnych i charakteryzuje się niższym współczynnikiem estrogen/progestagen niż dopuszczony obecnie do stosowania preparat Activelle, zawierający 1 mg E2 i 0,5 mg NETA.

Procedura arbitrażu zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE została zgłoszona do CHMP w dniu 3 marca 2008 r., ponieważ Niemcy i Francja nie uznały wniosku za dopuszczalny. Oba kraje uznały, że wpływ preparatu Activelle 0,5 mg/0,1 mg na bezpieczeństwo endometrium nie został dostatecznie wykazany zgodnie z wytycznymi CHMP na temat produktów HTZ (EMA/CHMP/021/97 rev 1). Listę pytań zwracających uwagę na kwestie, które należało rozważyć w ramach wszczętej procedury, skompletowano w dniu 19 marca 2008 r. Rozważono dwie następujące kwestie:

Wpływ na bezpieczeństwo endometrium

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu został poproszony o wykazanie braku niekorzystnego wpływu preparatu Activelle 0,5mg/0,1mg na bezpieczeństwo endometrium z następujących powodów:

- dane dotyczące bezpieczeństwa endometrium nie są zgodne z europejskimi wytycznymi dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych wykorzystywanych w hormonalnej terapii zastępczej objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (EMA/CHMP/021/97 rev1);
- dane o bezpieczeństwie endometrium zostały ekstrapolowane z danych dotyczących innego preparatu złożonego, zawierającego 1,0 mg estradiolu i 0,1 mg octanu noretysteronu (NETA). W odnośnym badaniu górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności częstości występowania rozrostu endometrium była wyższa niż górna granica wynosząca 2%, w związku z czym nie może być uznana za możliwą do zaakceptowania;
- bezpieczeństwo endometrium związane z terapią skojarzoną estrogenem i progestagenem w nowym stosunku 0,5 mg/0,1 mg nie może zostać określone przez ekstrapolację danych dotyczących preparatu Activelle w dawce już dopuszczonej do obrotu, tzn. 1 mg estradiolu i 0,5 mg NETA. Dopuszczona do obrotu postać preparatu Activelle zawiera NETA i E2 w stosunku 1:2, natomiast w nowej postaci preparatu stosunek ten wynosi 1:5.

Streszczenie opinii CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg to preparat wykorzystywany w ciągłej skojarzonej HTZ, zawierający połowę dawki estradiolu (E2) i jedną piątą dawki octanu noretysteronu (NETA) zawartych w znanym stałym połączeniu w preparacie Activelle (1 mg E2/0,5 mg NETA). Oznacza to, że dawki E2 i NETA są mniejsze odpowiednio o 50% i 80%. Oznacza to, że nowy produkt zawiera znany progestagen w dawce niższej niż znana dawka dopuszczona do obrotu oraz ma inny współczynnik estrogen/progestagen (1:5 zamiast 1:2).

Według wytycznych dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych wykorzystywanych w hormonalnej terapii zastępczej objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1) przed dopuszczeniem leku do obrotu należy jednoznacznie wykazać brak niekorzystnego wpływu leku na bezpieczeństwo endometrium. W wytycznych podano, że „w przypadku nowego połączenia estrogen/progestagen (np. nowego schematu podawania leku lub dawek substancji czynnych) lub zastosowania nowego progestagenu w ustalonym połączeniu, wymagane są dane na temat endometrium, z wyjątkiem zastosowania znanego progestagenu o tej

samej drodze podania i tej samej dawce, która występuje w znanym ustalonym połączeniu z estrogenem - w tym przypadku dane na temat bezpieczeństwa endometrium można ekstrapolować z danych dotyczących ustalonego połączenia substancji czynnych, pod warunkiem że ekspozycja na estrogen jest podobna lub niższa”.

Zgodnie z powyższym zaleceniem wnioskodawca dostarczył dane z badania klinicznego (KLIM/PD/7/USA) dotyczącego wpływu połączenia 1 mg E2 i 0,1 mg NETA na bezpieczeństwo endometrium. Niektórzy członkowie CHMP zauważyli jednak, że w tym badaniu nie wykazano bezpieczeństwa endometrium przy połączeniu 1 mg E2 i 0,1 mg NETA, ponieważ górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności obserwowanej częstości występowania rozrostu endometrium wyniosła 2,90%, w związku z czym była wyższa niż dopuszczalna górna granica, wynosząca 2%.

- Połączone dane dotyczące kilkunastu dopuszczonych niedawno do obrotu w Europie preparatów złożonych zawierających estrogen i progestynę stosowanych w ciągłej i sekwencyjnej HTZ pokazują, że częstość występowania rozrostu lub bardziej poważnych powikłań endometrialnych wynosiła ok. 0,26% w pierwszym roku leczenia, co jest wskaźnikiem o wiele niższym niż 0,8% odnotowane w badaniu KLIM/PD/7/USA. Nowe połączenie estrogenu z progestagenem nie powinno indukować rozrostu endometrium w większym stopniu niż połączenia niedawno dopuszczone do obrotu.
- Odsetek pacjentek z proliferacją endometrium (71%) był wyższy, a odsetek pacjentek z endometrium zanikowym niższy (19%) niż oczekiwano w przypadku osób stosujących ciągłą skojarzoną HTZ. Co więcej jeden z preparatów biopsyjnych endometrium kobiety stosującej badane połączenie 1 mg E2 / 0,1 mg NETA oceniono jako „chaotyczna proliferacja”. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi europejskimi wyniki biopsji endometrium należy klasyfikować w odniesieniu do znormalizowanych kryteriów w jednej z ogólnych klas, tj. jako zanikowe, proliferacyjne, wydzielnicze, rozrost bez atypii, rozrost z atypią, nowotwór złośliwy i inne. Klasa „chaotyczna proliferacja” wykorzystana w badaniu KLIM/PD/7/USA nie jest dobrze określona i zazwyczaj nie jest wyróżniana. Określenie to odpowiada nieprawidłowemu obrazowi endometrium, a różnica między tym stanem a rozrostem nie jest wyraźna.
- W celu obliczenia częstości rozrostu endometrium oraz dwustronnego 95% przedziału ufności w sytuacji niedostatecznej ilości materiału biopsyjnego i grubości endometrium ≥ 5 mm należy powtórzyć biopsję lub nie uwzględniać danych pacjentki w obliczeniach. W omawianym badaniu w 7 próbkach stwierdzono niewystarczającą ilość tkanki oraz endometrium o grubości > 4 mm (wartość progowa grubości endometrium wynosiła 4 mm). Tych 7 preparatów należało zatem nie uwzględniać w ostatecznych obliczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzenia, niektórzy członkowie CHMP byli zdania, że badanie KLIM/PD/7/USA nie potwierdza braku niekorzystnego wpływu preparatu Activelle 0,5 mg/0,1 mg na bezpieczeństwo endometrium.

Większość członków CHMP poparła jednak przedstawiony przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny wniosek o pozwolenie na wprowadzenie preparatu umożliwiającego skojarzoną ciągłą HTZ bardzo niskimi dawkami hormonów. Ponieważ istnieją dane z badań klinicznych świadczące o niekorzystnym wpływie skojarzonej HTZ na ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego sutka oraz powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ogólnie zaleca się ograniczenie stosowania HTZ do kobiet z nasilonymi objawami mającymi negatywny wpływ na jakość ich życia.

Większość członków CHMP uznała, że wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny wystarczająco uzasadnił powody nieprzeprowadzenia badań biopsyjnych endometrium u pacjentek stosujących preparat w postulowanej dawce w odróżnieniu od preparatu Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Na podstawie wyników kilku innych badań różnych dawek 1) estrogenów w monoterapii, 2) stosowanych sekwencyjnie połączeń estrogen-progestagen oraz 3) połączeń estrogen-progestagen stosowanych w sposób ciągły, CHMP uznał za racjonalną i naukowo dopuszczalną ekstrapolację prowadzącą do stwierdzenia, że stosowanie proponowanej ciągłej skojarzonej HTZ niskimi dawkami estrogenu i progestagenu będzie wiązać się ze znacznie niższą częstością występowania rozrostu endometrium niż stosowanie połączenia zawierającego dwa razy większą dawkę estrogenu.

Przegląd systematyczny wyników 30 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną wykazał, że podawanie umiarkowanych lub wysokich dawek estrogenów w monoterapii wiązało się z istotnym wzrostem częstości występowania rozrostu endometrium w porównaniu z placebo, przy czym częstość wzrastała wraz z wydłużeniem czasu leczenia (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). W pracy stwierdzono, że włączenie progestagenu jako terapii ciągłej bardziej skutecznie niż terapia sekwencyjna obniżało ryzyko rozrostu endometrium w warunkach leczenia przez dłuższy czas. Stwierdzono częstsze występowanie rozrostu u pacjentek, którym progestagen podawano co trzy miesiące, w porównaniu ze stosowaniem progestagenu sekwencyjnie w odstępach miesięcznych. Nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania rozrostu endometrium po 12 i 24 miesiącach stosowania ciągłej HTZ połączeniami estrogen-progestagen w porównaniu z placebo. Wyniki cytowanego przeglądu systematycznego świadczą zatem, że schemat ciągłej skojarzonej niskodawkowej HTZ, jak w przypadku preparatu Activelle 0,5 mg/0,1 mg, zapewnia wystarczającą ochronę endometrium.

Dodatkowe dane na temat wpływu preparatów złożonych zawierających estrogen i progestagen stosowanych w ciągłej HTZ na występowanie rozrostu endometrium

Wnioskodawca został poproszony o dostarczenie wszelkich dodatkowych danych z badań klinicznych i obserwacyjnych, istotnych dla analizy wpływu złożonych preparatów zawierających estrogen i progestagen stosowanych w ciągłej HTZ na występowanie rozrostu lub raka endometrium.

Streszczenie opinii CHMP

CHMP odnotował, że wnioskodawca przedstawił następujące argumenty na poparcie danych o braku niekorzystnego wpływu preparatu Activelle 0,5 mg/0,1 mg na bezpieczeństwo endometrium:

- a. wpływ estrogenów w monoterapii na proliferację endometrium jest zależny od dawki,
- b. wpływ estrogenów w monoterapii na proliferację endometrium jest zależny od czasu leczenia, zwłaszcza w leczeniu wysokimi dawkami estrogenów,
- c. ciągła skojarzona HTZ prowadzona przez dłuższy czas ma większe działanie ochronne w profilaktyce rozrostu lub raka endometrium w porównaniu z terapią sekwencyjną.

a. Zależność działania proliferacyjnego estrogenów w monoterapii od dawki leku

Zależność działania proliferacyjnego na endometrium estrogenów w monoterapii od dawki leku potwierdziły dane z badania KLIM/PD/11/USA dotyczące E2 (0,5 mg i 1 mg) oraz dane z pracy autorstwa Pickar et al. dotyczące skoniugowanych estrogenów końskich (CEE, dawka 0,3 do 0,625 mg).

- Badanie KLIM/PD/11/USA:

Badanie dotyczyło przede wszystkim profilaktyki osteoporozy, lecz oceniano także bezpieczeństwo endometrium u pacjentek przyjmujących E2 w dawce 0,5 mg lub 1 mg w monoterapii w okresie 2 lat. Należy zauważyć, że wielkość próby była bardzo mała (22 do 29 kobiet) oraz że nie określono 95% przedziałów ufności dla występowania rozrostu endometrium. Należy także odnotować, że ultrasonograficzne monitorowanie grubości endometrium wykazało istotny jej wzrost, nawet wśród pacjentek przyjmujących E2 w dawce 0,5 mg, czego nie obserwowano w grupie otrzymującej placebo. Z powyższego wynika, że pomimo zaobserwowania zależnego od dawki wzrostu występowania rozrostu endometrium dane z badania można uznać za niewystarczające do sformułowania ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa endometrium u pacjentek leczonych E2 w dawce 0,5 mg.

- Pickar J.H. et al.:

Celem badania było określenie bezpieczeństwa endometrium u osób leczonych niskimi dawkami CEE (0,3, 0,45 i 0,625 mg) przez okres 2 lat. Dane wskazują na występowanie dodatniej zależności między dawką CEE w monoterapii a ryzykiem rozrostu endometrium. Tak jak

w przypadku badania KLIM/PD/11/USA, można uznać, że wielkość próby była zbyt mała, co uniemożliwia sformułowanie ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa endometrium.

Ostatecznie CHMP uznał, że działanie estrogenów w monoterapii powodujące rozrost endometrium jest zależne od dawki estrogenów. Niektórzy członkowie CHMP uważali jednak, że nawet jeśli częstość występowania rozrostu endometrium u pacjentek stosujących nowe połączenie 0,5 mg E2/0,1 mg NETA będzie niższa niż w przypadku połączenia 1 mg E2/0,1 mg NETA, to nadal nie wykazano jednoznacznie, że będzie się mieściła w dopuszczalnym zakresie wynikającym z wytycznych europejskich.

b. Zależność działania proliferacyjnego estrogenów w monoterapii od czasu leczenia

Dobrze wiadomo, że stosowanie estrogenów w monoterapii u kobiet z zachowaną macicą wiąże się ze stopniowym wzrostem występowania rozrostu endometrium wraz z wydłużeniem czasu leczenia. Niektórzy członkowie CHMP wyrazili jednak pogląd, że przedstawione dane nie wystarczają do udowodnienia, że w przypadku E2 w dawce 0,5 mg jest inaczej. Wielkość próby w badaniu KLIM/PD/11/USA można uznać za zbyt małą, by było możliwe sformułowanie jakichkolwiek jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu stosowania E2 w dawce 0,5 mg na bezpieczeństwo endometrium nawet w przypadku 2-letniej terapii. W badaniu Pickar J.H. et al. zależność między czasem trwania leczenia a częstością występowania rozrostu endometrium obserwowano także u osób przyjmujących niską dawkę 0,3 mg CEE.

c. Profilaktyka rozrostu lub raka endometrium - leczenie skojarzone ciągle a sekwencyjne

Przegląd Cochrane (Lethaby et al 2004) oraz analiza dostępnych danych z badań obserwacyjnych (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) wskazują, że włączenie progestagenu przez co najmniej 12 dni w ciągu jednego cyklu leczenia zmniejsza, lecz nie eliminuje zupełnie wzrostu częstości występowania raka endometrium wywołanego przez stosowanie estrogenów w monoterapii, oraz że skojarzona ciągła HTZ nie zwiększa ryzyka rozwoju raka endometrium. CHMP podkreślił jednak, że badane dawki substancji czynnych nie obejmowały połączenia 0,5 mg E2/0,1 mg NETA. Jedyne badanie dotyczące NETA w dawce 0,1 mg to badanie KLIM/PD/7/USA firmy Novo Nordisk, które niektórzy członkowie CHMP uznali za badanie nieprzynoszące jednoznacznych wniosków. Zatem danych dotyczących wyższych dawek NETA lub innych progestagenów nie można ekstrapolować do dawki 0,1 mg NETA.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, większość członków CHMP była zdania, że przedstawione dane wykazują związek między rodzajem terapii skojarzonej estrogen+progestagen a ryzykiem rozwoju raka endometrium. Te dane wraz z danymi na temat wpływu na występowanie rozrostu endometrium są przekonującym dowodem na prawdziwość założenia, że ciągła skojarzona HTZ chroni endometrium zarówno przed rozrostem, jak i nowotworzeniem, przy czym to działanie ochronne ma charakter zarówno względny, jak i bezwzględny (tzn. zmniejsza ryzyko w porównaniu z kobietami nieleczonymi) i, jak się zdaje, jest silniej wyrażone przy dłuższym stosowaniu. Ta obserwacja jest ponadto zgodna ze znanym wpływem farmakodynamicznym dołączenia progestagenów na endometrium, co powoduje m.in. zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych i zanik endometrium. Na podstawie tych wszystkich danych większość członków CHMP uznała, że preparat Activelle 0,5 mg estradiolu/0,1 mg NETA jest bezpieczny w odniesieniu do ryzyka rozrostu i nowotworzenia endometrium i stanowi pożądaną alternatywną formę niskodawkowej HTZ o dodatnim stosunku korzyści do ryzyka.

PODSTAWY

Zważywszy, że

- wpływ preparatu Activelle 0,5mg estradiolu/0,1mg NETA na bezpieczeństwo endometrium został dostatecznie udowodniony na podstawie przedstawionych danych,
- w odniesieniu do rozrostu endometrium wyniki badania klinicznego preparatu zawierającego 1 mg estradiolu i 0,1 mg NETA wskazują na dostateczne działanie ochronne, chociaż z zastrzeżeniem, że górna granica szacowanej częstości występowania rozrostu endometrium przekracza wartość zalecaną w stosownych wytycznych,
- ryzyko wystąpienia rozrostu endometrium u osób stosujących preparat Activelle 0,5 mg estradiolu/0,1 mg NETA jest niższe niż w przypadku preparatu zawierającego 1 mg estradiolu/0,1 mg NETA, czyli połowę dawki w porównaniu z dopuszczonym do obrotu preparatem stosowanym w HTZ,
- włączenie progestagenu przez 12 dni miesięcznego cyklu leczenia uznaje się za wystarczające do ochrony przed zwiększeniem ryzyka rozrostu endometrium (prowadzącego ostatecznie do raka endometrium), a wydłużenie okresu przyjmowania leku i zastosowanie ciągłej skojarzonej HTZ będą miały jeszcze większe działanie ochronne,

CHMP zalecił udzielenie pozwolenia/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Activelle pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Activelle i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg/0,1 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką powlekana zawiera estradiol w ilości 0,5 mg (w postaci estradiolu półwodnego) i noretysteronu octan w ilości 0,1 mg.

Substancja pomocnicza: jedna tabletką powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości 37,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 6 mm. Każda tabletką posiada wytłoczony napis „NOVO 291” na jednej stronie i „APIS” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet, u których od menopauzy upłynął ponad rok.

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Activelle to preparat złożony do stosowania w sposób ciągły hormonalnej terapii zastępczej przeznaczony do stosowania u kobiet z zachowaną macicą. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę doustnie bez przerw w dawkowaniu, najlepiej codziennie o tej samej porze.

W przypadku rozpoczynania i kontynuowania leczenia objawów okresu pomenopauzalnego należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz punkt 4.4).

Zamianę na preparat o większej mocy, np. Activelle 1 mg/0,5 mg tabletki, należy rozważyć w przypadku niewystarczającej reakcji– na leczenie po trzech miesiącach– przejawiającej się niezadowalającym złagodzeniem objawów.

U kobiet niemiesiączkujących, które nie stosują HTZ, lub u kobiet, które zmieniają dotychczasowy preparat złożony stosowany w sposób ciągły w ramach HTZ, leczenie preparatem Activelle można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet przechodzących ze stosowania preparatów do HTZ w schemacie sekwencyjnym leczenie preparatem Activelle należy rozpocząć zaraz po zakończeniu krwawienia z odstawienia.

Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, powinna ją przyjąć jak najszybciej, o ile nie upłynęło więcej niż dwanaście godzin. Pominięcie dawki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia w czasie cyklu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Rak piersi — rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie
- Rozpoznane lub podejrzewane estrogenozależne nowotwory złośliwe, np. rak endometrium
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta idiopatyczna lub czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Czynna lub niedawno przebyta choroba, której istotą są procesy zatorowo-zakrzepowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu gdy wyniki parametrów czynnościowych wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki obecne są objawy okresu menopauzy, które niekorzystnie wpływają na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przynajmniej raz w roku starannie oceniać ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania HTZ i terapię tę kontynuować tak długo, jak korzyści będą przewyższać ryzyko.

Badania lekarskie/badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy przeprowadzić od pacjentki pełny wywiad lekarski, w tym i rodzinny. Badanie przedmiotowe (w tym badanie ginekologiczne i badanie piersi) należy przeprowadzić w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i występowania zagrożenia związanego z leczeniem. W trakcie leczenia zaleca się wykonywanie okresowych badań kontrolnych, których częstość i rodzaj należy dostosować indywidualnie dla każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, które zmiany w obrębie piersi powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz niżej „Rak piersi”). Badania diagnostyczne, w tym mammografię, należy przeprowadzać według aktualnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do indywidualnych potrzeb klinicznych.

Schorzenia wymagające szczególnej uwagi

Pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji, w przypadku, gdy którekolwiek z wymienionych niżej schorzeń są u niej obecne, wystąpiły w przeszłości i (lub) uległy nasileniu podczas ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego. Należy przy tym uwzględnić fakt, iż schorzenia te mogą wystąpić ponownie lub się nasilić podczas stosowania preparatu Activelle. Schorzeniami tymi są w szczególności:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy) lub endometrioza,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub obecność czynników ryzyka zaburzeń zatorowo-zakrzepowych (patrz niżej),
- obecność czynników ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z lub bez powikłań naczyniowych,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz niżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroz.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia któregokolwiek przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczkę lub zaburzenia czynności wątroby,
- znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego,
- pojawienia się migrenowych bólów głowy.

Hiperplazja endometrium

Ryzyko hiperplazji endometrium i raka endometrium zwiększa się w przypadku podawania samych estrogenów przez dłuższy czas (patrz punkt 4.8). Dodatkowe zastosowanie progestagenu, przez co najmniej 12 dni w cyklu u kobiet z zachowaną macicą znacznie zmniejsza to ryzyko.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą występować krwawienia i plamienia w trakcie cyklu. W przypadku pojawienia się krwawień lub plamień w trakcie cyklu, po rozpoczęciu leczenia lub w przypadku ich utrzymywania się po przerwaniu leczenia, należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworów złośliwych błony śluzowej macicy.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo o akronimie WHI (ang. *Women's Health Initiative*) oraz w badaniach epidemiologicznych, w tym badaniu MWS (ang. *Million Women Study*), stwierdzano zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących estrogeny przez wiele lat, preparaty estrogenowo-progestagenowe lub tibolon w ramach HTZ (patrz punkt 4.8). Dla wszystkich preparatów do HTZ, zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi uwidacznia się po kilku latach leczenia i zwiększa się proporcjonalnie do długości leczenia, powracając do wartości wyjściowych po kilku (maksymalnie pięciu) latach po przerwaniu leczenia.

W badaniu MWS względne ryzyko raka piersi w przypadku stosowania skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) było większe w przypadku dodatkowego stosowania progestagenu — i to zarówno w sposób sekwencyjny, jak i ciągły — oraz niezależne od rodzaju zastosowanego progestagenu. Nie ma dowodów na jakiegokolwiek różnicę w ryzyku wystąpienia stosując preparat różnymi drogami podania.

W badaniu WHI stosowanie w sposób ciągły preparatu złożonego zawierającego skoniugowany estrogen koński i octan medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wykazywało związek z występowaniem raka piersi, którego ogniska były nieznacznie większych rozmiarów i który częściej dawał przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych niż rak piersi stwierdzany u kobiet przyjmujących placebo.

HTZ, a szczególnie leczenie skojarzone estrogen-progestagen, może zwiększać gęstość mammograficzną piersi, co z kolei może utrudniać wykrycie radiologiczne raka piersi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ wiąże się ze zwiększonym względным ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), czyli zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. W jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo oraz w badaniach epidemiologicznych stwierdzono 2-3-krotne zwiększenie ryzyka ŻChZZ u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ. W przypadku kobiet niestosujących HTZ szacuje się, że liczba przypadków ŻChZZ w okresie pięcioletnim wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat oraz 8 na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Szacuje się ponadto, że u zdrowych kobiet stosujących HTZ przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie pięcioletnim wynosi od 2 do 6

(najprawdopodobniej 4) na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat oraz od 5 do 15 (najprawdopodobniej 9) na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Częstość występowania ŻChZZ jest większa w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszych latach.

Do uznanych czynników ryzyka ŻChZZ należy ŻChZZ w wywiadzie lub w rodzinnym wywiadzie, otyłość znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała $>30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodnego poglądu, co do ewentualnego wpływu żyłaków na wystąpienie ŻChZZ.

Zwiększone ryzyko rozwoju ŻChZZ występuje u pacjentek z ŻChZZ w wywiadzie lub rozpoznaną skłonnością do zakrzepów. HTZ może to ryzyko dodatkowo nasilać się. W przypadku stwierdzenia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym bądź nawracających poronień samoistnych należy przeprowadzić odpowiednie postępowanie diagnostyczne mające na celu wykluczenie skłonności do zakrzepów. Do chwili przeprowadzenia dokładnej oceny czynników predysponujących do zakrzepicy lub włączenia leków przeciwzakrzepowych stosowanie HTZ u tych pacjentek powinno się uważać za przeciwwskazane. U kobiet, które stosują preparaty przeciwzakrzepowe należy dokładnie rozważyć korzyści stosowania HTZ w oraz związane z nią ryzyko.

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może być okresowo zwiększone przez długotrwałe unieruchomienie, rozległe urazy czy duże zabiegi chirurgiczne. Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów w okresie pooperacyjnym powinno się zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych. Jeśli przewiduje się długotrwałe unieruchomienie pacjentki po planowym zabiegu operacyjnym, szczególnie w przypadku zabiegów w obrębie jamy brzusznej czy zabiegów ortopedycznych w obrębie kończyn dolnych, należy rozważyć, o ile jest to możliwe, okresowe przerwanie stosowania HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po odzyskaniu przez pacjentkę zdolności ruchowej.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, lek należy odstawić. Pacjentkom należy polecić, aby w przypadku stwierdzenia objawów mogących wskazywać na powikłanie zakrzepowo-zatorowe (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność) natychmiast skontaktowały się ze swoim lekarzem.

Choroba wieńcowa

W randomizowanych badaniach kontrolowanych nie stwierdzono, aby stosowanie w sposób ciągły preparatów złożonych zawierających skoniugowane estrogeny i octan medroksyprogesteronu (MPA) przynosiło jakiejkolwiek korzyści w obrębie układu krążenia. W dwóch dużych badaniach klinicznych (w badaniu WHI oraz w badaniu HERS — ang. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) stwierdzono możliwość zwiększonego ryzyka zgonu z powodu powikłań krążeniowych w pierwszym roku stosowania badanego leku, przy czym nie stwierdzono żadnych ogólnych korzyści.

W odniesieniu do innych preparatów stosowanych w HTZ dostępne są ograniczone dane z randomizowanych badań kontrolowanych oceniających wpływ badanych leków na zapadalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Nie ma pewności, czy wspomniane wyniki mają też zastosowanie do pozostałych preparatów używanych w HTZ.

Udar mózgu

W jednym dużym randomizowanym badaniu klinicznym (badaniu WHI) stwierdzono, jako drugorzędowy punkt końcowy, zwiększone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego u zdrowych kobiet stosujących w sposób ciągły preparaty złożone zawierające skoniugowane estrogeny i MPA. W przypadku kobiet niestosujących HTZ szacuje się, że liczba przypadków udaru mózgu w okresie pięcioletnim wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat oraz 11 na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Z kolei w przypadku kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu wynosi od 0 do 3 (najprawdopodobniej 1) na 1000 kobiet w wieku od 50 do 59 lat oraz od 1 do 9 (najprawdopodobniej 4) na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Nie wiadomo, czy to zwiększone ryzyko dotyczy też innych preparatów stosowanych

w HTZ.

Rak jajnika

Z niektórych badań epidemiologicznych wynika, że długotrwałe (minimum przez 5 do 10 lat) stosowanie samych estrogenów w HTZ przez kobiety po histerektomii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jajnika. Nie ma pewności, czy długotrwałe stosowanie preparatów złożonych w ramach HTZ wiąże się z innym ryzykiem niż to związane ze stosowaniem preparatów wyłącznie estrogenowych.

Inne schorzenia

Estrogeny mogą powodować retencję płynów, w związku, z czym pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają szczególnej kontroli. Pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek powinny być ściśle monitorowane, gdyż należy się u nich spodziewać zwiększonego stężenia substancji czynnych leku Activelle.

Pacjentki z wcześniej występującą hipertrójglicydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub HTZ ze względu na rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia triglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki, które obserwowano w przypadku leczenia estrogenami w tej grupie pacjentek.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG), co prowadzi do ogólnego zwiększenia stężenia hormonów tarczycy we krwi, mierzonego jako zwiększenie stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), zwiększenie stężenia T4 (oznaczanego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub zwiększenie stężenia T3 (oznaczanego metodą radioimmunologiczną). Dochodzi do zmniejszenia wychwytu T3 na żywicy, co świadczy o zwiększonym stężeniu TBG. Stężenie wolnej T4 i wolnej T3 nie ulega zmianie. Stężenie innych białek wiążących w surowicy, czyli globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), może być zwiększone, prowadząc do zwiększonego stężenia we krwi odpowiednio kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie frakcji wolnej, czyli frakcji biologicznie czynnej tych hormonów pozostaje niezmienione. Stężenie innych białek osocza może również być zwiększone (substratu angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyny i ceruloplazminy).

Brak jednoznacznych dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją pewne dowody z badania WHI dotyczące wystąpienia zwiększonego prawdopodobieństwa demencji u kobiet, które zaczęły stosowanie w sposób ciągły połączenia CEE i MPA w wieku powyżej 65 lat. Nie wiadomo, czy dane te można odnieść również do młodszych kobiet po menopauzie oraz innych preparatów stosowanych w HTZ.

Preparat Activelle zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku jednoczesnego stosowania substancji będących induktorami enzymów metabolizujących leki, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, do których zalicza się leki przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leki stosowane w zakażeniach (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir i nelfinawir — choć same wykazują silne działanie hamujące — to podawane wraz z hormonami płciowymi charakteryzują się działaniem indukującym. Preparaty ziołowe, w skład których wchodzi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

W aspekcie klinicznym nasilony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić – do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień z macicy.

Substancje czynne, które hamują aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby metabolizujących leki, np. ketokonazol, mogą powodować zwiększenie stężenia we krwi substancji czynnych leku Activelle w organizmie.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie leku Activelle nie jest wskazane w ciąży.

Jeśli w okresie stosowania leku Activelle zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Dane kliniczne dotyczące niewielkiej liczby kobiet w ciąży, wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. W przypadku dawek przekraczających dawki zwykle stosowane w doustnych preparatach antykoncepcyjnych i preparatach do HTZ obserwowano maskulinizację płodów płci żeńskiej.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały preparaty złożone estrogenowo-progestagenowe, wskazują na brak działania teratogennego czy fetotoksycznego na płód.

Laktacja

Stosowanie leku Activelle nie jest wskazane w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących leku Activelle były krwawienia z pochwy. W badaniach tych krwawienia lub plamienia stwierdzano u 11% kobiet po miesiącu leczenia, 15% kobiet po 4 miesiącach leczenia i 11% kobiet na koniec 6. miesiąca leczenia. Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane stwierdzane u pacjentek otrzymujących Activelle z większą częstością niż u pacjentek otrzymujących placebo i wykazujące możliwy związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem leku Activelle.

Układ lub narząd	Bardzo częste ≥1/10	Częste ≥1/100 do <1/10	Niezbyt częste ≥1/1,000 do <1/100	Rzadkie ≥1/10,000 do 1/1,000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybica sromu i pochwy, patrz też „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi”		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, patrz też „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”	

Układ lub narząd	Bardzo częste ≥1/10	Częste ≥1/100 do <1/10	Niezbyst częste ≥1/1,000 do <1/100	Rzadkie ≥1/10,000 do 1/1,000
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Retencja płynów, patrz też „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”	
Zaburzenia psychiczne			Depresja lub nasilenie depresji Nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Migrena Zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Nudności	Wzdęcia Niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd lub pokrzywka Łysienie Trądzik	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Ból szyi Ból kończyn	Skurcze mięśni kończyn dolnych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok z pochwy	Przerost endometrium Grzybica sromu i pochwy	Bolesność piersi Dyskomfort w obrębie piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęki obwodowe	

Rak piersi

Na podstawie dużej liczby badań epidemiologicznych oraz jednego randomizowanego badania kontrolowanego placebo — badania WHI (ang. *Women's Health Initiative*), ogólne ryzyko zachorowania na raka piersi u pacjentek stosujących HTZ obecnie lub w ostatnim czasie zwiększa się wraz z czasem trwania terapii.

W przypadku preparatów wyłącznie estrogenowych stosowanych w HTZ ryzyko względne (RR) wynikające z ponownej analizy oryginalnych danych pochodzących z 51 badań epidemiologicznych (w których >80% kobiet stosowało HTZ opartą wyłącznie na estrogenach) oraz z badania epidemiologicznego MWS (ang. *Million Women Study*) jest podobne i wynosi odpowiednio 1,35 (95% CI 1,21-1,49) i 1,30 (95%CI 1,21-1,40).

W przypadku stosowania w HTZ preparatów złożonych estrogenowo-progestagenowych, w kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono ogólnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu z preparatami wyłącznie estrogenowymi.

W badaniu MWS stwierdzono, że w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, wśród kobiet stosujących opartej na różnych preparatach złożonych estrogenowo-progestagenowych występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi (RR 2,00; 95% CI 1,88-2,12) niż wśród

kobiet stosujących preparaty wyłącznie estrogenowe (RR 1,30; 95% CI 1,21-1,40) lub stosujących tibolon (RR 1,45; 95% CI 1,25-1,68).

W badaniu WHI szacunkowa wartość ryzyka u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z grupą placebo wynosiła 1,24 (95% CI 1,01-1,54) po 5,6 latach stosowania w ramach HTZ preparatu złożonego (CEE + MPA).

Poniżej przedstawiono wartości ryzyka bezwzględnego uzyskane na podstawie analizy wyników badania MWS i WHI.

W badaniu MWS oszacowano na podstawie znanej średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- Wśród kobiet niestosujących HTZ u około 32 na 1000 należy spodziewać się rozpoznania raka piersi w wieku od 50 lat do a 64 lat.
- Wśród 1000 kobiet stosujących HTZ obecnie lub w ostatnim czasie liczba dodatkowych przypadków raka piersi w poszczególnych okresach będzie wynosić:
 - W przypadku stosowania preparatów wyłącznie estrogenowych:
 - Od 0 do 3 (najprawdopodobniej 1,5) w przypadku pięcioletniego okresu stosowania HTZ.
 - Od 3 do 7 (najprawdopodobniej 5) w przypadku dziesięcioletniego okresu stosowania HTZ.
 - W przypadku stosowania preparatów estrogenowo-progestagenowych:
 - Od 5 do 7 (najprawdopodobniej 6) w przypadku pięcioletniego okresu stosowania HTZ.
 - Od 18 do 20 (najprawdopodobniej 19) w przypadku dziesięcioletniego okresu stosowania HTZ.

W badaniu WHI oszacowano, że po 5,6 latach obserwacji kobiet w wieku od 50 do 79 lat dodatkowych 8 przypadków inwazyjnego raka piersi będzie spowodowanych stosowaniem w ramach HTZ preparatów złożonych estrogenowo-progestagenowych (CEE + MPA) na 10 000 kobietolat.

Według obliczeń wykonanych na danych z badań szacuje się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo:
 - Około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi zostanie rozpoznanych w okresie 5 lat.
- Na 1000 kobiet, które stosowały w ramach HTZ preparaty złożone estrogenowo-progestagenowe (CEE + MPA), liczba dodatkowych przypadków raka piersi będzie wynosiła:
 - Od 0 do 9 (najprawdopodobniej 4) w przypadku pięcioletniego okresu stosowania HTZ.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet stosujących HTZ jest podobna w przypadku kobiet rozpoczynających HTZ bez względu na wiek w momencie rozpoczynania leczenia (zakres wieku od 45 do 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji endometrium i raka endometrium zwiększa się w miarę wydłużania czasu stosowania estrogenów bez progestagenów. Według danych z badań epidemiologicznych przewidywane ryzyko wystąpienia raka endometrium u niestosujących HTZ kobiet w wieku od 50 do 65 lat wynosi około 5 przypadków na 1000 kobiet. U kobiet stosujących estrogeny bez progestagenów, w porównaniu z kobietami niestosującymi tych leków, obserwuje się zwiększenie ryzyka zachorowania na raka endometrium od 2 do 12 razy — w zależności od czasu trwania leczenia i dawki stosowanego estrogenu. Dodanie do stosowanych estrogenów progestagenu znacznie zmniejsza to zwiększone ryzyko.

Doświadczenie zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

Oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych poniżej wymieniono zgłaszane spontanicznie działania niepożądane, które na podstawie ogólnej oceny uznano za wykazujące możliwy związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku Activelle 1 mg/0,5 mg. Częstość zgłaszanych spontanicznie działań niepożądanych jest bardzo rzadka (<1/10 000 pacjentolat). Dane gromadzone po wprowadzeniu leku do obrotu są obciążone błędem niedoszacowania, szczególnie w odniesieniu do mało istotnych i dobrze poznanych działań niepożądanych. Przedstawione dane na temat częstości występowania działań niepożądanych należy interpretować po uwzględnieniu tego faktu.

- nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy): rak endometrium,
- zaburzenia psychiczne: bezsenność, objawy lękowe, zmniejszenie libido, zwiększenie libido,
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy,
- zaburzenia oka: zaburzenia widzenia,
- zaburzenia naczyniowe: nasilenie nadciśnienia tętniczego,
- zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, wymioty,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroby pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, zaostrzenie kamicy żółciowej, nawrót kamicy żółciowej,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, wysypka, obrzęk naczynioruchowy,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu i pochwy,
- badania dodatkowe: zmniejszenie masy ciała, podwyższone ciśnienie tętnicze.

Poniższe działania niepożądane opisywane są w literaturze fachowej w związku ze stosowaniem estrogenów/progestagenów:

- estrogenozależne nowotwory łagodne i złośliwe: rak endometrium,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tzn. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy małej i zatorowość płucna — występuje częściej u kobiet stosujących HTZ niż u kobiet niestosujących HTZ (więcej informacji na ten temat — patrz punkty 4.3 i 4.4),
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu,
- choroby pęcherzyka żółciowego,

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa,
- prawdopodobnie demencja (więcej informacji na ten temat — patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może objawiać się nudnościami i wymiotami. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające progestageny i estrogeny, kod ATC: G03FA01

Estrogen i progestagen do złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) stosowanej w sposób ciągły.

Estradiol: Substancja czynna, którą jest 17 β -estradiol, jest identyczna pod względem chemicznym i biologicznym z endogennym estradiolem ludzkim. Uzupełnia on niedobór wytwarzania estrogeny u kobiet w okresie menopauzy i łagodzi objawy menopauzy.

Octan noretysteronu: Ponieważ estrogeny wzmagają rozrost endometrium, kiedy są one stosowane bez progestagenów zwiększają ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Dodatkowe zastosowanie progestagenów zmniejsza, lecz nie eliminuje całkowicie, powodowanego przez estrogen ryzyka hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Do złagodzenia objawów okresu menopauzy dochodzi w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W grupie kobiet otrzymujących estradiol w dawce 0,5 mg, w trzecim tygodniu leczenia odnotowano, w porównaniu z grupą placebo, statystycznie istotne ($p \leq 0,01$) zmniejszenie średniej liczby uderzeń gorąca o umiarkowanym lub dużym nasileniu. Objaw ten utrzymywał się do samego końca badania, który miał miejsce w 24 tygodniu leczenia.

Activelle to preparat złożony przeznaczony do stosowania w sposób ciągły w HTZ zawierający 17 β -estradiol i octan noretysteronu, których zadaniem jest eliminacja regularnych krwawień z odstawienia występujących w przypadku HTZ stosowanej w sposób cykliczny lub sekwencyjny. Brak miesiączki (niewystępowanie krwawień ani plamień) stwierdzano u 89% kobiet w 6 miesiącu leczenia. Krwawienia i(lub) plamienia pojawiły się u 11% do 15% kobiet w pierwszych sześciu miesiącach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym leku Activelle 17 β -estradiol wchłania się z przewodu pokarmowego, ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie i innych narządach układu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne w osoczu w ciągu 5 do 8 godzin. Po podaniu dwóch tabletek leku Activelle średnie stężenie w osoczu wynosi 24 pg/ml (CV 38%). Okres półtrwania 17 β -estradiolu wynosi około 15 godzin. W osoczu znajduje się on w postaci związanej z SHBG (37%) i albuminami (61%) oraz w postaci niezwiązanej (około 1-2%). 17 β -estradiol metabolizowany jest głównie w wątrobie i jelitach, lecz również w narządach docelowych, prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, takich jak estron, katecholestrogeny oraz kilka siarczanów i glukuronianów estrogeny. Skoniugowane estrogeny wydalone są z żółcią, w której ulegają hydrolizie i ponownemu wchłonięciu (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz głównie z moczem w postaci biologicznie nieczynnej.

Po podaniu doustnym tabletki leku Activelle octan noretisteronu ulega szybkiemu wchłonięciu

i przemianie do noretisteronu (NET). NET ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie i innych narządach układu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne w osoczu wynoszące 2,4 ng/ml CV 41% (po podaniu dwóch tabletek leku Activelle) w ciągu 0,5 do 1,5 godzin. Okres półtrwania w fazie końcowej NET wynosi około 9 do 11 godzin. NET wiąże się z SHBG (36%) i albuminami (61%). Metabolitami o największym znaczeniu są izomery 5 α -dihydro-NET oraz izomery tetrahydro-NET, które ulegają wydaleniu głównie z moczem w postaci siarczanów lub glukuronidów.

Na farmakokinetykę estradiolu nie ma wpływu octan noretisteronu.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku nie była badana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Ze względu na znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi gatunkami zwierząt oraz pomiędzy zwierzętami i ludźmi wyniki badań przedklinicznych mają ograniczoną wartość, jeżeli chodzi o przewidywanie skutków działania estrogenów u ludzi.

W badaniach na zwierzętach wykazano letalne dla zarodka działanie estradiolu lub walerianianu estradiolu nawet we względnie małych dawkach — stwierdzono wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej.

Jak inne progestageny, noretysteron powoduje wirylizację płodów płci żeńskiej u szczurów i małp.

W dużych dawkach noretysteronu obserwowano działanie letalne dla zarodka.

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań produktu w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności i właściwości rakotwórczych nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi, za wyjątkiem zagrożeń uwzględnionych w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Triocetan glicerolu
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 x 28 tabletek lub 3 x 28 tabletek w kalendarzykowym opakowaniu

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek składa się z następujących 3 części:

- podstawy wykonanej z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- części zewnętrznej w kształcie pierścienia wykonanej z przezroczystego polistyrenu,
- tarczy wewnętrznej wykonanej z nieprzezroczystego polistyrenu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej {Nazwa Państwa Członkowskiego/Agencji}

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Activelle i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg/0,1 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

estradiol/octan noretysteronu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jedna tabletką powlekana zawiera:
estradiol w ilości 0,5 mg (w postaci estradiolu półwodnego)
octan noretysteronu w ilości 0,1 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Activelle zawiera laktozę. Więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletką powlekana

1 x 28 tabletek powlekanych

3 x 28 tabletek powlekanych

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Activelle i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg/0,1 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

estradiol/octan noretysteronu
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek powlekanych

6. INNE

7. WYTWÓRCA

Novo Nordisk A/S

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Activelle i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg/0,1 mg tabletki powlekane [Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Estradiol/octan noretysteronu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Activelle i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Activelle
3. Jak stosować Activelle
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Activelle
6. Inne informacje

1. CO TO JEST ACTIVELLE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Activelle należy do grupy leków stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) — preparatów złożonych przeznaczonych do stosowania ciągłego, czyli codziennie bez przerw.

Activelle stosowany jest w celu łagodzenia nieprzyjemnych objawów, takich jak uderzenia gorąca, nocne poty czy suchość pochwy, które pojawiają się, w przypadku zmniejszenia stężenia estrogenów i ustania miesiączek (menopauza).

Activelle stosowany u kobiet, u których nie wykonywano zabiegu usunięcia macicy i które od ponad roku nie miesiączkują.

Doświadczenie ze stosowaniem leku Activelle w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ACTIVELLE

Kiedy nie stosować leku Activelle

Jeśli którekolwiek poniższych stwierdzeń dotyczy pacjentki, **powinna ona skonsultować się z lekarzem**. Nie należy rozpoczynać stosowania leku Activelle:

- jeśli u pacjentki stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na estradiol, octan noretysteronu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Activelle (wymienione w punkcie 6 „*Inne informacje*”)
- jeśli u pacjentki występuje, występował lub jest podejrzewany **rak piersi**,
- jeśli u pacjentki występuje **rak endometrium** (błony śluzowej macicy) lub jeśli estrogenozależny nowotwór jest podejrzewany,
- jeśli u pacjentki występuje **krwawienie z pochwy**, które nie zostało jeszcze zdiagnozowane,
- jeśli u pacjentki występuje nieleczona **hiperplazja endometrium** (nadmierny rozrost błony śluzowej macicy),

- jeśli u pacjentki występuje **zakrzep krwi** (na przykład zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna) lub jeśli u pacjentki w przeszłości występowały zakrzepy krwi bez wyraźnej przyczyny, np. w związku z przebytą operacją lub ciążą,
- jeśli u pacjentki niedawno wystąpił **zawał serca** lub **udar mózgu** bądź jeśli występuje **dławica piersiowa**,
- jeśli u pacjentki występuje lub występowała w przeszłości **choroba wątroby**, a wyniki badań czynnościowych wątroby nie uległy normalizacji,
- jeśli u pacjentki występuje **porfiria** (choroba, w przebiegu której działanie określonych enzymów wątroby jest zaburzone).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Activelle

Jeśli u pacjentki występuje bądź w przeszłości występowało którekolwiek ze schorzeń wymienionych /poniżej, **powinna ona poinformować o tym lekarza**. Lekarz może w tej sytuacji zlecić dokładniejsze monitorowanie leczenia. Choć zdarza się to rzadko, schorzenia te mogą nawrócić lub ulec zaostrzeniu podczas stosowania leku Activelle.

- jeżeli występują **choroby błony śluzowej macicy**, takie jak mięśniaki (rodzaj łagodnych guzów nowotworowych), endometrioza (obecność fragmentów śluzówki macicy poza macicą) lub hiperplazja endometrium (nadmierny rozrost błony śluzowej macicy),
- jeżeli występują **choroby, w przebiegu której powstają zakrzepy krwi** (zakrzepicy) lub czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy (czynniki ryzyka i objawy zakrzepicy wymieniono w punkcie 4, „*Inne działania niepożądane preparatów złożonych stosowanych w HTZ*”),
- jeżeli występuje **rak piersi u kogokolwiek z najbliższej rodziny** lub inne nowotwory złośliwe zależne od estrogenów (rak endometrium),
- jeżeli występuje **nadciśnienie tętnicze**,
- jeżeli występuje **choroba wątroby**, taka jak gruczolak wątroby (rodzaj nowotworu łagodnego),
- jeżeli występuje **choroba nerek lub serca**,
- jeżeli występuje **cukrzyca** lub **kamica żółciowa**,
- jeżeli występuje **padaczka** lub **astma oskrzelowa**,
- jeżeli występują **migreny** lub **silne bóle głowy**,
- jeżeli występuje **toczeń rumieniowaty układowy (SLE — choroba autoimmunologiczna, czyli kolagenoza, w przebiegu której może dochodzić do zajęcia licznych narządów i układów)**,
- jeżeli występuje **zwiększone stężenie tłuszczów we krwi** (hipertryglicydemia),
- jeżeli występuje **otoskleroza** (utrata słuchu czasem związane z ciążą).

Kontrolne badania lekarskie

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Activelle pacjentka zostanie poinformowana przez lekarza o ryzyku i korzyściach związanych z leczeniem tym preparatem (patrz też punkt 4, „*Inne działania uboczne preparatów złożonych stosowanych w HTZ*”). Przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia lekarz będzie oceniał, czy Activelle jest odpowiednim lekiem dla danej pacjentki. Lekarz określi częstotliwość wykonywania kontrolnych badań lekarskich, biorąc pod uwagę ogólny stan zdrowia pacjentki.

Jeśli u kogokolwiek z bliskiej rodziny pacjentki (matki, siostry, babki ze strony matki lub ojca) występowała poważna choroba, taka jak zakrzepica czy rak piersi, to również pacjentka może być narażona na zwiększone ryzyko rozwoju tych chorób. Pacjentka powinna informować lekarza o poważnych chorobach u swoich bliskich krewnych oraz o jakichkolwiek zmianach stwierdzonych w swoich piersiach.

Oprócz przeprowadzania regularnych badań kontrolnych u swojego lekarza pacjentka powinna:

- regularnie **badac piersi** w celu stwierdzenia ewentualnych zmian w postaci na przykład dołków czy wciągnięć skóry, zmian w obrębie brodawek sutkowych bądź jakichkolwiek widocznych gołym okiem lub tylko wyczuwalnych guzków,
- wykonywać regularnie **mammografię** oraz **wymaz** z szyjki macicy.

W przypadku **konieczności wykonania badań krwi**, pacjentka powinna ona poinformować zlecającego badania lekarza o przyjmowaniu leku Activelle, gdyż estrogeny mogą wpływać na wyniki pewnych badań laboratoryjnych.

W przypadku planowanej operacji, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem. Może zaistnieć konieczność przerwania przyjmowania leku Activelle na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepicy. O tym kiedy będzie można wznowić leczenie poinformuje pacjentkę lekarz.

Kiedy należy przerwać stosowanie leku Activelle

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych niżej schorzeń należy przerwać stosowanie leku Activelle i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli u pacjentki po raz pierwszy w życiu pojawi się **migrenowy ból głowy**,
- jeśli u pacjentki **skóra lub białówki oczu żółkną** (żółtaczka) lub jeśli pojawiają się jakiegokolwiek inne problemy z wątrobą,
- jeśli wystąpi **zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi** podczas leczenia preparatem Activelle ,
- jeśli pacjentka **zajdzie w ciążę**,
- jeśli u pacjentki wystąpi którekolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie 2, „*Kiedy nie stosować leku Activelle*”.

Stosowanie leku Activelle z innymi lekami

Niektóre leki mogą osłabiać działanie leku Activelle:

- leki stosowane w **padaczce** (takie jak fenobarbital, fenytoina czy karbamazepina),
- leki stosowane w **gruźlicy** (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna),
- leki stosowane w **zakażeniu wirusem HIV** (takie jak newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir),
- preparaty ziołowe, w skład których wchodzi **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*).

Inne leki mogą z kolei nasilać działanie leku Activelle:

- leki, w skład których wchodzi **ketokonazol** (lek przeciwgrzybiczy).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Activelle z jedzeniem i piciem

Tabletki leku Activelle można przyjmować niezależnie od jedzenia i picia.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny stosować leku Activelle.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Activelle nie wpływa na obsługę maszyn ani na zdolność do bezpiecznego prowadzenia pojazdów.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Activelle

W skład leku Activelle wchodzi laktoza. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ ACTIVELLE

Activelle należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Należy przyjmować jedną tabletkę popijając szklanką wody.

Należy przyjmować jedną tabletkę codziennie bez przerywania. Po zużyciu 28 tabletek w opakowaniu kalendarzykowym, następnego dnia należy rozpocząć następne opakowanie.

Instrukcja stosowania opakowania kalendarzykowego znajduje się na końcu niniejszej ulotki, w rozdziale zatytułowanym „INSTRUKCJA STOSOWANIA”.

Pacjentka może **rozpocząć leczenie preparatem Activelle** w dowolnym dniu. Jeśli jednak zmienia ona stosowanie preparatu do HTZ, który daje comiesięczne krwawienia, powinna ona rozpocząć leczenie preparatem Activelle po zakończeniu krwawienia.

Lekarz powinien zapisywać pacjentkom możliwie najmniejszą dawkę do stosowania przez możliwie najkrótszy okres zapewniający zmniejszenie nasilenia objawów. Jeśli po trzech miesiącach leczenia nasilenie objawów nie zmniejsza się, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Activelle

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Activelle lub w razie przypadkowego zażycia leku przez dziecko należy skontaktować się z lekarzem lub szpitalem w celu dokonania oceny zagrożenia oraz uzyskania porady, co w takiej sytuacji zrobić. Objawy przedawkowania leku Activelle to nudności i wymioty.

Pominięcie dawki leku Activelle

Jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę o zwykłej porze, powinna ją zażyć w ciągu najbliższych 12 godzin. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie powinna przyjmować pominiętej dawki leku, lecz następną dawkę przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Pominięcie dawki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia i plamienia w trakcie cyklu, chyba że u pacjentki wykonywano zabieg usunięcia macicy.

Przerwanie stosowania leku Activelle

W przypadku chęci przerwania przyjmowania leku Activelle należy skonsultować się z lekarzem, który wyjaśni pacjentce skutki przerwania leczenia i omówi z nią inne możliwości postępowania.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Activelle może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Krwawienia podczas stosowania leku Activelle

Pomimo, że Activelle nie powoduje regularnych comiesięcznych krwawień, na początku leczenia u wielu kobiet pojawiają się niewielkie krwawienia lub plamienia z pochwy.

Wystąpienie krwawienia lub plamienia w trakcie cyklu zwykle nie jest powodem do niepokoju, szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania HTZ.

Należy jednak niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli krwawienie:

- utrzymuje się dłużej niż przez pierwsze kilka miesięcy,
- pojawia się po jakimś czasie od rozpoczęcia stosowania HTZ,
- nie ustępuje pomimo zaprzestania stosowania HTZ.

Lekarz podczas regularnych wizyt kontrolnych może pytać pacjentkę o krwawienia z pochwy podczas stosowania leku Activelle. Pacjentkom radzi się odnotowywanie dat występowania krwawień. Możliwe działania niepożądane, które wymieniono poniżej, dzieli się ze względu na częstość występowania zgodnie z następującą klasyfikacją:

- bardzo często (występujące częściej niż u 1 na 10 kobiet stosujących omawiany lek),

- często (występujące u 1 do 10 na 100 kobiet stosujących omawiany lek),
- niezbyt często (występujące u 1 do 10 do 1000 kobiet stosujących omawiany lek),
- rzadko (występujące u 1 do 10 na 10 000 kobiet stosujących omawiany lek),
- bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 na 10 000 kobiet stosujących omawiany lek),
- nieznana częstość występowania (działania niepożądane, których częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często działania niepożądane

- krwawienia z pochwy

Często działania niepożądane

- grzybica narządów płciowych lub zapalenie pochwy
- rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium)
- nudności
- ból brzucha
- ból pleców lub szyi
- ból rąk lub nóg
- ból głowy

Niezbyt często działania niepożądane

- reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości)
- pojawienie się depresji lub nasilenie istniejącej
- nerwowość
- zawroty głowy
- migrena (patrz punkt 2 „Przerwanie stosowania leku Activelle”)
- bolesność piersi lub dyskomfort w obrębie piersi
- obrzęk lub dyskomfort w obrębie brzucha
- zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów w organizmie
- obrzęk rąk i nóg (obrzęki obwodowe)
- skurcze mięśni nóg
- zgaga (niestrawność)
- trądzik
- wypadanie włosów
- swędzenie skóry lub pokrzywka

Inne działania niepożądane preparatów złożonych stosowanych w HTZ

Wymienione niżej działania niepożądane obserwowano po przyjęciu leków zawierających estrogeny i progestageny.

Rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

U Kobiet z zachowaną macicą występuje zwiększone ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy (hiperplazji endometrium). Długotrwałe stosowanie estrogenów bez dodatku progestagenów zwiększa też ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy (raka endometrium). Dodatkowe zastosowanie progestagenu, tak jak to ma miejsce w przypadku preparatu Activelle, znacznie zmniejsza to podwyższone ryzyko.

Rak piersi

Każda kobieta — bez względu na to, czy stosuje HTZ, czy też nie — narażona jest na ryzyko rozwoju raka piersi. Kobiety, które stosowały HTZ przez ponad 5 lat narażone są na nieznacznie większe ryzyko rozwoju raka piersi niż kobiety w tym samym wieku, które nigdy nie stosowały HTZ. Ryzyko zachorowania na raka piersi zwiększa się w miarę wydłużania okresu stosowania HTZ, lecz wraca do normy w ciągu kilku (maksymalnie pięciu) lat od zaprzestania stosowania HTZ. Ryzyko to wydaje się być wyższe w przypadku kobiet, które stosują preparaty złożone z estrogenów i progestagenów, niż ryzyko u kobiet stosujących preparaty zawierające wyłącznie estrogeny.

W celu wczesnego wykrycia raka piersi należy regularnie badać piersi w celu wykrycia ewentualnych zmian i omawianie wykrytych zmian z lekarzem. Należy też zgłaszać się na regularne badania kontrolne, w tym na mammografię. Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem o ryzyku i korzyściach związanych ze stosowaniem HTZ, jak również o ryzyku związanym z zachorowaniem na raka piersi.

Zakrzepy krwi w żyłach głębokich

Każda kobieta — bez względu na to, czy stosuje HTZ, czy też nie — narażona jest na ryzyko rozwoju zakrzepów krwi.

HTZ może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi w żyłach 2-3 razy, szczególnie w pierwszym roku leczenia. Zakrzepy te nie zawsze są poważne, lecz mogą wymagać leczenia.

Ryzyko powstawania zakrzepów krwi jest większe, jeśli:

- pacjentka ma nadwagę,
- u pacjentki dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi bądź jeśli u pacjentki występowały choroby wymagające przyjmowania leku takiego jak warfaryna,
- u kogokolwiek z bliskiej rodziny pacjentki dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi,
- u pacjentki wystąpiło poronienie,
- pacjentka jest unieruchomiona przez dłuższy czas z powodu zabiegu operacyjnego, urazu lub choroby,
- u pacjentki występuje toczeń rumieniowaty układowy (SLE — **choroba autoimmunologiczna, czyli kolagenoza, w przebiegu której może dochodzić do zajęcia licznych narządów i układów**).

Jeśli u pacjentki wystąpią następujące objawy, **możliwe, że doszło u niej do powstania zakrzepu krwi**:

- bolesny obrzęk nogi,
- nagły ból w klatce piersiowej,
- duszność.

Pacjentka powinna w tym wypadku niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Zaprześcić stosowania HTZ aż lekarz poinformuje ją, że leczenie można wznowić.

Choroby serca

Jeśli u pacjentki kiedykolwiek wystąpiła dławica piersiowa lub zawał serca, powinna porozmawiać z lekarzem o zagrożeniach i korzyściach związanych ze stosowaniem HTZ.

Nie ma dowodów na to, aby stosowanie HTZ w okresie około menopauzalnym miało korzystny wpływ na ryzyko chorób układu krążenia. Wyniki z dwóch badań klinicznych wykazały, że kobiety stosujące inną kombinację estrogenu i progestagenu niż ta stosowana w leku Activelle narażone są na nieznacznie większe ryzyko chorób układu krążenia w pierwszym roku stosowania HTZ.

W przypadku innych preparatów HTZ, dane z badań oceniających wpływ HTZ na ryzyko chorób układu krążenia są bardzo ograniczone.

Udar mózgu

Kobiety stosujące HTZ mogą być narażone na nieznacznie większe ryzyko udaru mózgu.

Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia udaru mózgu zalicza się:

- podeszły wiek,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- spożywanie nadmiernej ilości alkoholu,
- nieregularne bicie serca.

Jeśli u pacjentki wystąpią:

- migrenowe bóle głowy o niewyjaśnionej przyczynie z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia lub bez tych zaburzeń, **powinna ona niezwłocznie zgłosić się do lekarza** oraz zaprzestać stosowania HTZ aż lekarz poinformuje ją, że leczenie można wznowić.

Rak jajnika

Istnieją dane z badań klinicznych sugerujące, że stosowanie preparatów zawierających wyłącznie estrogeny przez ponad 5 lat zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika wśród kobiet, u których wykonywano zabieg usunięcia macicy. Nie wiadomo na razie, czy stosowanie innych rodzajów HTZ w podobny sposób zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika.

Demencja

Nie ma dowodów na to, żeby HTZ prowadziła do poprawy procesów pamięciowych, uczenia się i formułowania sądów (czynności poznawcze). W przeprowadzonym badaniu klinicznym uzyskano pewne dane świadczące o zwiększonym ryzyku rozwoju otępienia u kobiet w wieku powyżej 65 lat, które rozpoczęły stosowanie innej kombinacji estrogenów i progestagenów niż kombinacja zawarta w preparacie Activelle. Nie wiadomo, czy uzyskane w tym badaniu wyniki mają też zastosowanie do kobiet w wieku poniżej 65 lat rozpoczynających leczenie oraz do kobiet przyjmujących inne preparaty do HTZ.

Choroby pęcherzyka żółciowego

Po leczeniu za pomocą estrogenów i progestagenów obserwowano choroby pęcherzyka żółciowego.

Wpływ na skórę

Brunatne plamy na twarzy, zaczerwienienie skóry, w tym zmiany zapalne w obrębie kończyn górnych lub dolnych (rumień wielopostaciowy), trądzik lub wysypka krwotoczna.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ ACTIVELLE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Activelle po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Activelle

- Substancjami czynnymi leku jest estradiol i octan noretysteronu. Jedna tabletka zawiera 0,5 mg estradiolu (w postaci półwodzianu) i 0,1 mg octanu noretysteronu.
- Inne składniki leku to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, trioctan glicerolu i talk.

Jak wygląda Activelle i co zawiera opakowanie

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm, z wytłoczonym napisem NOVO 291 na jednej stronie i logo firmy Novo Nordisk (byk Apis) na drugiej.

Rodzaje opakowań:

1 × 28 tabletek powlekanych

3 × 28 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

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

Belgia - Activelle minor comprimés pelliculés

Bułgaria - Noviana™ филмирани таблетки

Czechy - Noviana potahované tablety

Dania - Activelle *low* filmoverttrukne tabletter

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

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

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

Niemcy - Noviana

Węgry - Noviana filmtabletta

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

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

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

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

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

Luksemburg - Activelle minor comprimés pelliculés

Holandia – Activelle filmomhulde tabletten

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

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

Rumunia – Noviana comprimate filmate

Słowacja - Noviana filmom obalené tablety

Słowenia - Noviana™ filmsko obložene tablete

Hiszpania – Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimidos recubiertos de película

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

Wielka Brytania - Noviana film-coated tablets

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej {Nazwa Państwa Członkowskiego/Agencji}

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Sposób stosowania opakowania kalendarzykowego

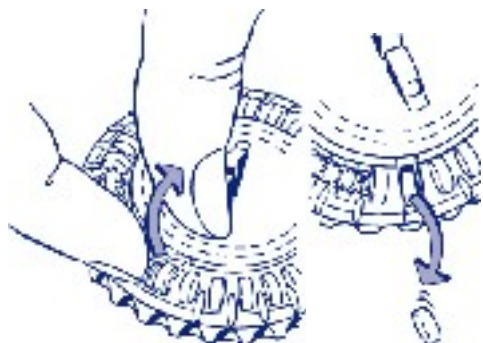
1. Ustawienie wskaźnika dnia

Przekreślić wewnętrzną tarczę tak, aby dzień tygodnia, w którym rozpoczyna się leczenie, znalazł się naprzeciw otworu w części zewnętrznej.



2. Jak wyjąć pierwszą tabletkę

Wyłamać osłonę otworu i wyjąć pierwszą tabletkę.



3. Codziennie przesunąć wewnętrzną tarczę o jedno miejsce

Następnego dnia należy przesunąć przezroczystą tarczę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, czyli w kierunku wskazywanym przez strzałkę. Wyjąć kolejną tabletkę. Należy pamiętać, aby przyjmować tylko jedną tabletkę na dobę.

Przezroczysta tarcza daje się przesunąć tylko po wyjęciu znajdującej się w otworze tabletki.

