

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ(I), DRŽITEĽ ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Rakúsko	Noviana 0,5 mg/0,1 mg Filmtabletten	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Belgicko		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgicko	Activelle minor comprimés pelliculés	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Bulharsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Eviana филмирани таблетки	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Česká republika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana potahované tablety	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Dánsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle low filmovertrukne tabletter	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Estónsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Fínsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Francúzsko		Novo Nordisk	Activelle	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg	Filmom obalené	Perorálne

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
		Pharmaceutique S.A. 30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Francúzsko	0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé	+ noretisterónacetát 0,1 mg	tablety	použitie
Nemecko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Maďarsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana filmtabletta	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Island		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle low 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Írsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle Tablets	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Taliansko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprime film- rivestite	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Lotyšsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Litva		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Luxembursko		Novo Nordisk Pharma N.V Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgicko	Activelle comprimés pelliculés	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Holandsko		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Holandsko	Activelle filmomhulde tabletten	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Nórsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Portugalsko		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsværd Dánsko	Activelle	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + Norethisterone acetate 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Rumunsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana comprimate filmate	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Slovenská republika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Slovinsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko	Noviana filmsko obložene tablete	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Španielsko		Novo Nordisk A/S Novo Allé	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimidos	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
		DK-2880 Bagsværd Dánsko	recubiertos de película			
Švédsko	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dánsko		Activelle	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Veľká Británia		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Veľká Británia	Noviana film-coated tablets	Estradiol (ako hemihydrát) 0,5 mg + noretisterónacetát 0,1 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIA PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU ACTIVELLE A SÚVISIACEHO NÁZVU (POZRI PRÍLOHU I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg je liek na kontinuálnu kombinovanú hormonálnu substitučnú terapiu (HRT) obsahujúci 0,5 mg estradiolu (E2) a 0,1 mg noretisterónacetátu (NETA). Je určený na podávanie raz za deň u žien po menopauze so zachovanou maternicou. Má nižšiu silu s nižším pomerom estrogénu/progestagénu než v súčasnosti schválený liek Activelle, ktorý obsahuje 1 mg E2 a 0,5 mg NETA.

Dňa 3. marca 2008 bol výboru CHMP oznámený postup podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, keďže Nemecko a Francúzsko nepovažovali žiadosť za prijateľnú. Obe krajiny pokladali endometriálnu bezpečnosť lieku Activelle 0,5 mg/0,1 mg za nedostatočne preukázanú podľa usmernení výboru CHMP pre lieky HRT (EMA/CHMP/021/97 rev 1). Dňa 19. marca 2008 bol dokončený zoznam otázok týkajúcich sa vecí, ktoré sa majú prerokovať v priebehu tohto postupu. Rokovalo sa o nasledujúcich dvoch veciach:

Endometriálna bezpečnosť

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol požiadaný preukázať endometriálnu bezpečnosť lieku Activelle 0,5 mg/0,1 mg z týchto príčin:

- Údaje o endometriálnej bezpečnosti nie sú v súlade s Európskym usmernením o klinickom skúšaní liekov na hormonálnu substitučnú terapiu symptómov estrogénovej deficiencie u žien po menopauze (EMA/CHMP/021/97 rev1).
- Údaje o endometriálnej bezpečnosti boli extrapolované z inej kombinácie s obsahom 1,0 mg estradiolu a 0,1 mg noretisterónacetátu (NETA). V tejto štúdii bol horný limit obojstranného 95% intervalu spoľahlivosti výskytu endometriálnej hyperplázie vyšší než horný limit 2% intervalu a teda sa nepovažuje za prijateľný.
- Endometriálna bezpečnosť kombinácie estrogénu a progestagénu pre novú kombináciu 0,5 mg/0,1 mg sa nemôže extrapolovať z už schválenej dávky lieku Activelle, ktorá obsahuje 1 mg estradiolu a 0,5 mg NETA. V schválenej dávke lieku Activelle je medzi NETA a E2 pomer 1:2, pričom v novej sile lieku Activelle je tento pomer 1:5.

Zhrnutie stanoviska výboru CHMP

Activelle 0,5 mg/0,1 mg je kontinuálna kombinovaná HRT obsahujúca polovicu dávky estradiolu (E2) a pätinu dávky noretisterónacetátu (NETA) v porovnaní so známou pevne stanovenou kombináciou Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). To znamená, že dávky E2 a NETA sú znížené o 50 %, resp. o 80 %. Tento nový liek teda obsahuje známy progestagén v nižšej dávke, než je známa dávka uvedená na trh, a nový pomer estrogénu/progestagénu (1:5 namiesto 1:2).

Podľa usmernenia o klinickom skúšaní liekov na hormonálnu substitučnú terapiu symptómov estrogénovej deficiencie u žien po menopauze (EMA/CHMP/021/97 rev1) sa pred schválením musí jednoznačne preukázať endometriálna bezpečnosť. Uvádza sa v ňom, že „pri novej kombinácii estrogénu/progestagénu (napr. novom režime podávania alebo novej sile lieku) alebo pri novom progestagéne v pevne stanovenej kombinácii sa vyžadujú endometriálne údaje s výnimkou známeho progestagénu s rovnakou cestou podania a rovnakej dávky progestagénu ako v známej pevne stanovenej kombinácii s estrogénom, kde sa údaje o endometriálnej bezpečnosti môžu extrapolovať z pevne stanovenej kombinácie, ak expozícia estrogénu je podobná alebo nižšia“.

V zmysle tohto odporúčania žiadateľ poskytol údaje zo skúšania (KLIM/PD/7/USA), pri ktorom sa skúmala endometriálna bezpečnosť kombinácie E2 1 mg a NETA 0,1 mg. Niektorí členovia výboru CHMP však poznamenali, že toto skúšanie nepreukázalo endometriálnu bezpečnosť kombinácie E2 1 mg a NETA 0,1 mg, keďže horný limit obojstranného 95% intervalu spoľahlivosti pozorovanej frekvencie endometriálnej hyperplázie dosahoval 2,90 % a tak prekročil prijateľný limit 2 %.

- Údaje zozbierané z niekoľkých kombinácií estrogénu/progestínu pri sekvenčnej a kontinuálnej HRT, nedávno povolených v Európe, ukázali, že výskyt hyperplázie alebo závažných nežiaducich výsledkov týkajúcich sa endometria bol v prvom roku liečby približne 0,26 %, čo je výrazne pod 0,8% výskytom hyperplázie pozorovaným v skúšaní KLIM/PD/7/USA. Nová kombinácia by nemala vyvolať vyššiu frekvenciu hyperplázie v porovnaní s nedávno povolenými kombináciami.
- Podiel proliferatívneho endometria (71 %) bol vyšší a na rozdiel od toho bol podiel atrofického endometria nižší (19 %) ako sa očakávalo pri kontinuálnej kombinácii. Jedna vzorka endometria od ženy, ktorá brala kombináciu E2 1 mg/NETA 0,1 mg, bola navyše vyhodnotená ako „narušený proliferatívny“ stav. V súlade s európskym usmernením by sa biopsia endometria mala klasifikovať podľa štandardizovaných kritérií do všeobecných tried ako atrofická, proliferatívna, sekrečná, hyperplázia bez atypie, atypická hyperplázia, kanceróza a ostatné. Trieda „narušená proliferatívna“ použitá v štúdií KLIM/PD/7/USA nie je dobre určená a obvykle sa nerozlišuje. Zodpovedá abnormálnemu endometriu a odlišenie od hyperplázie nie je také jednoznačné.
- Na účely výpočtu miery výskytu hyperplázie endometria a obojstranného 95% intervalu spoľahlivosti by sa v prípade nedostatočnej vzorky tkaniva získanej z biopsie a hrúbky endometria ≥ 5 mm mala biopsia zopakovať alebo pacientka by sa mala vyradiť z výpočtu. V súčasnej štúdií malo 7 vzoriek nedostatočné tkanivo a hrúbku endometria > 4 mm (limitný bod hrúbky endometria bol 4 mm). Týchto 7 vzoriek sa teda z konečného výpočtu malo vylúčiť.

Vzhľadom na uvedené body sa niektorí členovia výboru CHMP domnievali, že endometriálna bezpečnosť lieku Activelle 0,5 mg/0,1 mg by sa nemala opierať o skúšanie KLIM/PD/7/USA.

Väčšina členov výboru CHMP však schválila prístup žiadateľa/držiťľa povolenia na uvedenie lieku na trh poskytnúť alternatívu kombinovanej kontinuálnej HRT s veľmi nízkou dávkou. Vzhľadom na to, že existujú štúdie preukazujúce negatívne účinky kombinovanej HRT na riziko karcinómu prsníka a srdcovocievne komplikácie, HRT sa vo všeobecnosti odporúča na liečbu len u žien s ťažkými symptómami, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu ich života.

Väčšina členov výboru CHMP sa domnievala, že žiadateľ/držiťľ povolenia na uvedenie lieku na trh primerane zdôvodnil, prečo sa na rozdiel od lieku Activelle 0,5 mg/0,1 mg nevykonala štúdia s biopsiami endometria pri presnej dávke. Na základe niekoľkých ďalších štúdií rôznych dávok 1) estrogénov bez progestagénu, 2) sekvenčných kombinácií estrogénu-progestagénu a 3) kontinuálnych kombinácií estrogénu-progestagénu výbor CHMP považuje za rozumnú a vedecky prijateľnú extrapoláciu, že táto nízkodávková kontinuálna kombinácia estrogénu-progestagénu by viedla k značne nižšej miere endometriálnej hyperplázie, než pri kombinácii obsahujúcej dvojnásobnú dávku estrogénu.

Pri systematickom preskúmaní 30 randomizovaných kontrolovaných skúšaní sa terapia strednými alebo vysokými dávkami estrogénu bez progestagénu spájala s výrazným zvýšením miery hyperplázie endometria v porovnaní s placebom, pričom miera sa zvyšovala s dlhším trvaním liečby (Lethaby et al. Cochrane database of systematic reviews 2004;3). Pri tomto preskúmaní bolo pridanie progestagénu ako kontinuálnej liečby účinnejšie ako sekvenčná terapia pri znižovaní rizika hyperplázie endometria pri dlhšom trvaní liečby. Existovali dôkazy o vyššom výskyte hyperplázie pri podaní progestagénu každé tri mesiace v porovnaní so sekvenčným podávaním progestagénu každý mesiac. Po 12 a 24 mesiacoch sa v porovnaní s placebom nezistil významný rozdiel v miere hyperplázie endometria pri kontinuálnych kombináciách estrogénu-progestagénu. Toto systematické preskúmanie preto podporuje názor, že režim kontinuálnych kombinovaných nízkych dávok, ako pri lieku Activelle 0,5 mg/0,1 mg, by zabezpečil dostatočnú ochranu endometria.

Doplňujúce údaje o účinkoch kontinuálnych estrogénových-progestagénových kombinovaných liekov na hyperpláziu endometria.

Žiadateľ bol požiadaný o poskytnutie akýchkoľvek doplňujúcich údajov z klinických a pozorovacích štúdií o relevancii kontinuálnych estrogénových-progestagénových kombinovaných liekov pre tieto účinky na hyperpláziu endometria alebo rakovinu endometria.

Zhrnutie stanoviska výboru CHMP

Výbor CHMP poznamenal, že žiadateľ poskytol tieto argumenty na podporu endometriálnej bezpečnosti lieku ActiVelle 0,5 mg/0,1 mg:

- a. proliferatívny účinok estrogénov bez progestagénu na endometrium závisí od dávky,
- b. tento proliferatívny účinok estrogénov bez progestagénu závisí od času, najmä pri vysokých dávkach estrogénu,
- c. kontinuálna kombinovaná terapia po dlhú dobu chráni viac ako sekvenčná terapia pri prevencii hyperplázie endometria alebo karcinómu.

a. Dávková závislosť proliferatívneho účinku estrogénov bez progestagénu

Dávková závislosť proliferatívneho účinku estrogénov bez progestagénu na endometrium sa zachovala v údajoch zo skúšania KLIM/PD/11/USA pre E2 (0,5 mg a 1 mg) a u Pickara et al. pre konjugované kobyľie estrogény (CEE, 0,3 až 0,625 mg).

- Štúdia KLIM/PD/11/USA:

Táto štúdia sa zameriavala na prevenciu osteoporózy, ale posudzovala sa aj endometriálna bezpečnosť E2 0,5 mg alebo 0,1 mg bez progestagénu v priebehu 2 rokov. Je potrebné poznamenať, že veľkosť vzorky bola veľmi malá (22 až 29 žien) a že nie sú uvedené 95% intervaly spoľahlivosti pre výskyt hyperplázie. Takisto si možno všimnúť, že z monitorovania hrúbky endometria ultrazvukovým vyšetrením panvy sa zistil výrazný nárast, a to aj pri dávke 0,5 mg E2, ktorý nebol hlásený v skupine užívajúcej placebo. Takže aj napriek zvýšenému výskytu hyperplázie v súvislosti s dávkou sa údaje môžu považovať za nedostatočné na vyvodenie konečných záverov k endometriálnej bezpečnosti dávky E2 0,5 mg.

- Pickar J.H. et al.:

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť endometriálnu bezpečnosť dvojročnej liečby malými dávkami CEE (0,3, 0,45 a 0,625 mg). Z údajov vyplýva vzťah medzi dávkou a reakciou pri CEE bez progestagénu a rizikom hyperplázie. Rovnako ako pri skúšaní KLIM/PD/11/USA sa veľkosť vzorky dá pokladať za príliš malú na to, aby bolo možné vyvodiť konečné závery týkajúce sa endometriálnej bezpečnosti.

Výbor CHMP dospel k záveru, že proliferatívny účinok estrogénov bez progestagénu na endometrium závisí od dávky estrogénov. Niektorí členovia CHMP sa však domnievali, že hoci výskyt hyperplázie pozorovaný pri nízkej dávke E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg by mal byť nižší než jej výskyt pri kombinácii E2 1 mg/NETA 0,1 mg, nie je jednoznačne preukázané, že bude v rozmedzí prijateľnom podľa európskeho usmernenia.

b. Časová závislosť proliferatívneho účinku estrogénov bez progestagénu

Je dokázané, že používanie estrogénov bez progestagénu u žien so zachovanou maternicou sa spája s výskytom hyperplázie postupne sa zvyšujúcim s dĺžkou liečby. Niektorí členovia výboru CHMP však zastávali názor, že poskytnuté údaje nepostačujú na to, aby podporili tvrdenie, že pri dávke 0,5 mg E2 tomu tak nie je. Veľkosť vzorky v štúdii KLIM/PD/11/USA sa dá pokladať za príliš malú na to, aby bolo možné vyvodiť konečné závery týkajúce sa endometriálnej bezpečnosti dávky E2 0,5 mg, a to aj pri dvojročnej liečbe. U Pickara J.H. et al. sa takisto pozoroval vzťah medzi dĺžkou liečby a výskytom hyperplázie pri nízkej dávke 0,3 mg CEE.

c. Kontinuálna kombinovaná terapia v porovnaní so sekvenčnou terapiou pri prevencii hyperplázie endometria alebo karcinómu

Cochranov prehľad (Lethaby et al. 2004) a analýza dostupných údajov z pozorovaní (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) navrhujú, že pridanie progestagénu na aspoň 12 dní cyklu znižuje, ale nemusí úplne

odstrániť výskyt rakoviny endometria spôsobenej estrogénmi bez progestagénu a že kombinovaná kontinuálna HRT nezvyšuje riziko rakoviny endometria. Výbor CHMP však poznamenal, že skúmané sily lieku nezahŕňali dávku E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg. Jedinou štúdiou, kde sa skúmala dávka 0,1 mg NETA bola štúdia KLIM/PD/7/USA spoločnosti Novo Nordisk, ktorú niektorí členovia výboru CHMP pokladali za nepreukázanú. Údaje z vyšších dávok NETA alebo iných progestagénov sa teda nemôžu extrapolovať na dávku NETA 0,1 mg.

Po zvážení všetkých uvedených argumentov si väčšina členov výboru CHMP osvojila názor, že predložené údaje preukazujú dôležitosť jednotlivých typov režimov estrogénu-progestagénu pre ich súvislosť s rizikom rakoviny endometria. Tieto údaje spolu s údajmi o účinkoch na hyperpláziu endometria presvedčivo podporujú predpoklad, že kontinuálny kombinovaný režim chráni endometrium pred hyperpláziou aj neopláziou, pričom ochranný účinok sa zdá byť relatívny aj absolútny (t.j. predstavuje nižšie riziko než u neliečených žien) a že s dĺžkou trvania príjmu sa zdá zvyšovať. Toto pozorovanie sa zhoduje aj so známymi farmakodynamickými účinkami pridaných progestagénov na endometrium, napr. úpravou hladiny estrogénového receptora (ER) smerom nadol a atrofiou endometria. Na základe všetkých týchto údajov sa väčšina členov CHMP domnievala, že Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA je bezpečný z hľadiska rizika hyperplázie a neoplázie endometria a že ponúka potrebnú nízкодávkovú hormonálnu substitučnú alternatívu s pozitívnym pomerom prínosu a rizika.

ODÔVODNENIE

Keďže

- predložené údaje dostatočne podporujú endometriálnu bezpečnosť lieku Activelle 0,5 mg estradiol/0,1mg NETA,
- na úrovni hyperplázie endometria skúšanie s liekom s obsahom 1 mg estradiolu/0,1 mg NETA indikuje adekvátny pozitívny účinok, hoci odhadovaný horný limit spoľahlivosti pre mieru hyperplázie prevyšuje odporúčanie z usmernenia,
- riziko hyperplázie pri lieku Activelle 0,5 mg estradiol/0,1mg NETA je nižšie než pri lieku obsahujúcom 1 mg estradiolu/0,1 mg NETA, s obsahom polovičnej dávky v porovnaní s komerčne dostupným liekom na HRT,
- pridanie progestagénu na 12 dní mesačného liečebného cyklu sa považuje za dostatočné na ochranu endometria pred nadmerným rizikom hyperplázie (a napokon aj rakovinou endometria), a to aj dlhodobo, a kontinuálna kombinácia ponúkne vyššie ochranné účinky.

Výbor CHMP odporučil udelenie povolenia (povolení) na uvedenie na trh pre Activelle a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Activelle a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 0,5 mg/0,1 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje:

Estradiol 0,5 mg (ako hemihydrát) a noretisterónacetát 0,1 mg.

Pomocné látky: Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy 37,5 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 6 mm. Na jednej strane tablet je vyrytý nápis NOVO 291 a na druhej strane APIS.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri príznakoch vznikajúcich z nedostatku estrogénu u žien, ktoré sú viac ako 1 rok po menopauze.

Nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú hormonálnu substitučnú liečbu žien s neporušenou maternicou. Podáva sa perorálne jedna tableta denne bez prerušenia, najlepšie vždy v rovnakom čase každý deň.

Na začatie a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka pre najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Uvažovať o prechode na liek s vyššou dávkou napr. Activelle 1 mg/0,5 mg by sa malo, ak sa ani po trojmesačnej liečbe nedostaví prijateľné zmiernenie príznakov.

Ženy, u ktorých sa menštruácia nedostavila a neužívajú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL) alebo ženy prechádzajúce z iných kontinuálnych kombinovaných liekov HSL, môžu začať liečbu liekom Activelle v ľubovoľnom vhodnom dni. Ženy prechádzajúce zo sekvenčných HSL režimov, majú začať liečbu po skončení krvácania.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má ju užiť hneď ako to bude možné do nasledujúcich 12 hodín. Zabúdanie užitia dávky môže zvýšiť riziko pravdepodobnosti náhleho krvácania a špinenia.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo niektorú z pomocných látok
- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka

- Potvrdené alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy
- Neliečená hyperplázia endometria
- Predchádzajúce idiopatické alebo súčasné žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)
- Akútne ochorenie pečene, alebo v anamnéze uvádzané ochorenie pečene, ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečenné testy sa nevrátili na normálne hodnoty
- Porfýria

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len pri príznakoch, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokiaľ prínos prevažuje nad rizikom.

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Pred začatím alebo obnovením HSL musí byť odobratá úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôbené jednotlivkej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť nižšie „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane mamografie, sa majú vykonávať v súlade so súčasnými akceptovanými skríningovými metódami a majú byť prispôbené klinickým potrebám jednotlivkej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, prípadne sa objavil v minulosti a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby, musí sa pacientka pozorne sledovať. Treba vziať do úvahy, že sa tieto stavy môžu opakovať alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle, predovšetkým:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Anamnéza tromboembolických príhod alebo prítomnosť rizikových faktorov (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti rakoviny prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho
- Žlčové kamene
- Migréna alebo (silná) bolesť hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma

- Otoskleróza

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie (pozri časť 4.3) a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltacka alebo zhoršenie pečeňových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy migrenózneho typu

Hyperplázia endometria

Riziko hyperplázie endometria a rakoviny je zvýšené, keď sú estrogény podávané samostatne počas dlhšej doby (pozri časť 4.8). Pridanie gestagénu najmenej 12 dní počas cyklu u žien, ktoré nie sú po hysterektómii značne znižuje toto riziko.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie. Ak sa náhle krvácanie alebo špinenie objaví po určitom čase liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať endometriálnu biopsiu na vylúčenie malignity endometria.

Rakovina prsníka

Randomizované placebo - kontrolované štúdie „Women’s Health Initiative study“ (WHI), a epidemiologické štúdie zahŕňajúce „Million Woman Study“ (MWS) poukázali na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich estrogénovú, estrogén-gestagénovú kombinovanú HSL alebo tibolón niekoľko rokov (pozri časť 4.8). Pre celú HSL, sa nadmerné riziko stáva evidentné po pár rokoch liečby a zvyšuje sa s dĺžkou trvania liečby, ale návrat k normálnym hodnotám je po pár (najviac piatich) rokoch od ukončenia liečby.

V štúdií MWS riziko rakoviny prsníka súvisiace s konjugovanými konskými estrogénmi (CEE) alebo estradiolom (E2) bolo väčšie, keď sa pridával gestagén, buď sekvenčne alebo kontinuálne a to bez ohľadu na typ gestagénu. Neudáva sa rozdiel v riziku medzi rôznymi cestami podávania.

V štúdií WHI sa ukázalo, že užívanie liekov s konjugovaným konským estrogénom a medroxyprogesterónacetátom (CEE + MPA) bolo spojené s rakovinou prsníka, ktorá bola nepatrne väčšia, čo do veľkosti a častejšie sa vyskytovali lokálne metastázy do lymfatických uzlín v porovnaní s placebo.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-gestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Žilový tromboembolizmus

HSL je spojená s vyšším relatívnym rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia a epidemiologické štúdie poukazujú na dvoj-až trojnásobne vyššie riziko u užívateľiek HSL v porovnaní so ženami neužívajúcimi HSL. Medzi ženami neužívajúcimi HSL sa počet prípadov s VTE počas päťročného obdobia vyskytol u 3 z 1000 žien vo veku 50-59 rokov a u 8 z 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Odhaduje sa, že u zdravých žien, ktoré užívajú HSL po dobu 5 rokov by sa počet ďalších prípadov VTE počas tohto päťročného obdobia pohyboval medzi 2 a 6 (najlepší odhad = 4) na 1000 žien vo veku od 50 do 59 rokov a medzi 5 a 15 (najlepší odhad = 9) na 1000 žien vo veku 60 -69 rokov. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL ako neskôr.

Všeobecne uznávanými rizikovými faktormi pre VTE vrátane osobnej alebo rodinnej anamnézy, sú ťažká obezita (index telesnej hmotnosti > 30 kg/m²) a systémový lupus erythematosus (SLE). Nie je zhoda v názore o možnej úlohe varikózných žíl pri VTE.

Pacientky s anamnézou VTE alebo známou trombofiliou majú zvýšené riziko VTE. HSL môže k tomuto riziku prispievať. Ak sa tromboembólia alebo opakované spontánne potraty vyskytujú v osobnej alebo v blízkej rodinnej anamnéze, mali by byť vyšetrené za účelom vylúčenia náchylnosti na trombofiliu. Až do dôkladného vylúčenia faktorov trombofilie alebo do začatia antikoagulačnej liečby, použitie HSL u takýchto pacientok má byť kontraindikované. U žien, ktoré vyžadujú antikoagulačnú liečbu, musí byť starostlivo zvažovaný prínos alebo riziko HSL.

Riziko VTE môže byť dočasne zvýšené predĺženou imobilizáciou, väčšou traumou alebo náročným operačným výkonom. Podobne ako u všetkých pacientov po operácii má sa venovať väčšia pozornosť profylaktickým opatreniam za účelom zamedzenia vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhodobá imobilizácia po elektívnej chirurgii najmä brušnej alebo ortopedickej operácii dolných končatín, má sa uvažovať o dočasnom prerušení HSL, ak je to možné 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba má byť obnovená až po úplnej mobilizácii pacientky.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liečba má byť prerušená. Pacientky hneď ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť v hrudi, dýchavičnosť) majú okamžite navštíviť svojho lekára.

Kardiovaskulárne ochorenie (CAD)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz, že kontinuálne, kombinované, konjugované estrogény a medroxyprogesterónacetát (MPA) majú kardiovaskulárny prínos. Dve veľké klinické štúdie (WHI a HERS t.j. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) poukázali na zvýšené riziko kardiovaskulárnej morbidity v prvom roku používania a žiaden celkový prínos. Pre iné lieky HSL sú len čiastočné údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré skúmali vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu alebo mortalitu. Z toho dôvodu nie je jasné, či tieto závery je možné rozšíriť aj na ostatné lieky HSL.

Cievna mozgová príhoda

V jednej veľkej randomizovanej klinickej štúdii (WHI-štúdia) sa zistil, ako druhotný dôsledok, zvýšené riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody u zdravých žien počas liečby s kontinuálnymi, kombinovanými, konjugovanými estrogénmi a MPA. U žien, ktoré neužívajú HSL sa odhaduje, že počet prípadov cievnej mozgovej príhody počas 5 ročného obdobia bol asi 3 z 1000 žien vo veku 50 – 59 rokov a 11 z 1000 žien vo veku 60-69 rokov. Predpokladá sa, že u žien, ktoré užívajú konjugované estrogény a MPA počas 5 rokov bol počet ďalších prípadov medzi 0 a 3 (najlepší odhad = 1) na 1000 užívateľiek vo veku 50-59 rokov a medzi 1 a 9 (najlepší odhad = 4) na 1000 vo veku 60-69 rokov. Nie je známe, či sa zvýšené riziko vyskytuje aj u iných liekov HSL.

Rakovina vaječníkov

Dlhodobé (najmenej 5 až 10 rokov) užívanie HSL len s obsahom estrogénov u žien po hysterektómii bolo v niektorých epidemiologických štúdiách spojené so zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov. Nie je jasné, či dlhodobá kombinovaná HSL má iné riziko vzniku rakoviny vaječníkov ako lieky obsahujúce len estrogén.

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín, a preto je potrebné pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou pozorne sledovať. Pacientky s terminálnou obličkovou nedostatočnosťou musia byť pozorne sledované, pretože sa predpokladá, že hladina cirkulujúcich účinných zložiek lieku Activelle bude zvýšená.

Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované počas liečby estrogénom alebo počas HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov v plazme, čo vedie k pankreatitíde ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viazaného na tyroid (TBG) spôsobujúceho zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo radioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (radioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená

odrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľnej T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené napr. globulín viažuci kortikoid (CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa – 1– antitrypsín, a ceruloplazmín).

Neexistuje presvedčivý dôkaz o zlepšení kognitívnej funkcie. Existujú údaje z WHI štúdie o zvýšení rizika nožnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálne kombinované CEE a MPA po 65. roku života. Nie je známe či tieto závery platia pre mladšie post-menopauzálné ženy alebo iné lieky na HSL.

Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky s niektorým z nasledujúcich zriedkavých dedičných ochorení, nemajú tento liek užívať: intolerancia na galaktózu, laktázová deficiencia alebo glukózovo-galaktózová malabsorpcia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a gestagénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P 450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu pečenných mikrozomálnych lieky metabolizujúcich enzýmov napr. ketokonazol, môžu zvyšovať cirkulujúce hladiny účinných látok lieku Activelle.

4.6 Gravidita a laktácia

Activelle je kontraindikovaný počas gravidity.

Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Activelle, liečba musí byť okamžite ukončená.

Údaje z limitovaného počtu tehotenstiev, keď došlo k expozícii plodu, naznačujú škodlivé účinky noretisterónu na plod. Ak sa použijú vyššie dávky ako sú normálne používané v OC a HSL bola pozorovaná maskulinizácia plodu ženského pohlavia.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénov a gestagénov nedokázali ich teratogénny ani embryotoxický vplyv.

Laktácia

Activelle je kontraindikovaný počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách s liekom Activelle najčastejšie popisovaným nežiaducim účinkom bolo vaginálne krvácanie. V prvom mesiaci 11% žien, v štvrtom mesiaci 15% žien a 11% žien na konci šiesteho mesiaca zaznamenalo krvácanie alebo špinenie. Všetky nežiaduce účinky boli pozorované s

vyššou frekvenciou u pacientok liečených liekom Activelle v porovnaní s placebo, z čoho je možné urobiť celkový záver vzťahujúci sa na liečbu ako je uvedené nižšie.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; <1/10	Menej časté ≥1/1 000; <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000; <1/1 000
Infekcie a nákazy		Vulvovaginálna mykotická infekcia, pozri tiež “Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov”		
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť, pozri tiež “Poruchy kože a podkožného tkaniva”	
Poruchy metabolizmu a výživy			Zadržiavanie tekutín, pozri tiež “Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania”	
Psychiatrické poruchy a ochorenia			Depresia alebo zhoršenie depresie Nervozita	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Migréna Závrat	
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha Nauzea	Distenzia brucha Dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrbenie alebo žihľavka Alopécia Akné	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesti chrbta Bolesti šije Bolesti v končatinách	Kŕče v nohách	

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; <1/10	Menej časté ≥1/1 000; <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000; <1/1 000
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálna hemorágia	Zhrubnutie endometria Vulvovaginálna mikotická infekcia	Bolesť prsníkov Napätie v prsníkoch	
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			Periférny edém	

Rakovina prsníka:

Podľa údajov z veľkého počtu epidemiologických štúdií a jednej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie, „Women’s Health Initiative“ (WHI), celkové riziko rakoviny prsníka vzrastá s počtom rokov užívania HSL u súčasných alebo predchádzajúcich užívateľiek HSL.

Len pre estrogénovú HSL, odhad relatívneho rizika (RR) z reanalýzy originálnych údajov z 51 epidemiologických štúdií (v ktorých > 80% užívateľiek HSL užívalo len estrogénovú HSL) a z epidemiologickej štúdie „Million Women Study“ (MWS) je podobný, a to 1,35 (95% CI 1,21 – 1,49) a 1,30 (95% CI 1,21 – 1,40).

Pre estrogén-gestagénovú kombinovanú HSL, viacero epidemiologických štúdií popísalo celkové vyššie riziko rakoviny prsníka ako len pre samotné estrogény.

MWS štúdia popísala, že v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neužívali HSL boli užívateľky rôznych typov estrogén-gestagénovej kombinovanej HSL spájané s vyšším rizikom rakoviny prsníka (RR=2,00, 95%CI: 1,88 – 2,12), ako užívateľky len estrogénov (RR = 1,30, 95%CI: 1,21 – 1,40) alebo užívateľky tibolónu (RR=1,45; 95%CI 1,25-1,68).

WHI štúdia popísala odhadované riziko 1,24 (95%CI 1,01 – 1,54) po 5,6 roku užívania estrogén-gestagénovej kombinovanej HSL (CEE+MPA) u všetkých užívateľiek v porovnaní s placebo.

Absolútne riziko vypočítané z MWS a WHI štúdie je uvedené nižšie:

Zo známych priemerných výskytov rakoviny prsníka v rozvinutých krajinách MWS štúdia stanovila, že:

- U žien neužívajúcich HSL, sa približne u 32 z každých 1000 môže očakávať rakovina prsníka diagnostikovaná medzi 50. a 64. rokom života.
- U 1000 súčasných alebo predchádzajúcich užívateľiek HSL, množstvo ďalších prípadov v priebehu zodpovedajúcej časovej periódy bude

Pre užívateľky len estrogénovej HSL

medzi 0 a 3 (najlepší odhad = 1,5) pre 5 ročné používanie

medzi 3 a 7 (najlepší odhad = 5) pre 10 ročné používanie.

Pre užívateľky estrogén plus gestagén kombinovanej HSL,

medzi 5 a 7 (najlepší odhad = 6) pre 5 ročné použitie

medzi 18 a 20 (najlepší odhad = 19) pre 10 ročné použitie.

WHI štúdia odhadla, že po 5,6 roku zo sledovaných žien medzi 50. a 79. rokom života, ďalších 8 prípadov invazívnej rakoviny prsníka by mohlo byť spôsobených kombinovanou estrogén-gestagénovou HSL (CEE + MPA) na 10 000 pacientrokov.

Podľa výpočtov z údajov štúdie sa odhaduje, že:

- U 1000 žien v skupine placebo,

by mohlo byť diagnostikovaných približne 16 prípadov invazívnej rakoviny prsníka v období 5 rokov.

- U 1000 žien užívajúcich estrogén + gestagén kombinovanú HSL (CEE + MPA), by mohlo byť množstvo ďalších prípadov

medzi 0 a 9 (najlepší odhad = 4) pre 5 ročné použitie.

Množstvo ďalších prípadov rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL je všeobecne podobné pre ženy začínajúce s HSL bez ohľadu na vek, v ktorom sa začne používať (medzi 45.-65. rokom života) (pozri časť 4.4).

Rakovina endometria:

U žien s neporušenou maternicou sa riziko hyperplázie endometria a rakoviny endometria zvyšuje so zvyšujúcou sa dobou užívania neoponovaných estrogénov. V zhode s údajmi z epidemiologických štúdií vyplýva najlepší odhad rizika u žien vo veku medzi 50. a 65. rokom života, ktoré neužívali HSL, že u asi 5 z každých 1000 je možné očakávať, že budú mať rakovinu endometria. V závislosti na dobe liečby a dávke estrogénu sa popisuje, že riziko zvýšenia rakoviny endometria u žien, ktoré užívali neoponovaný estrogén je 2 až 12 krát vyššie v porovnaní so ženami, ktoré ho neužívali. Pridanie gestagénu k samotnému estrogénu pri liečbe, značne zmierňuje toto zvýšené riziko.

Postmarketingové skúsenosti:

Okrem horeuvedených nežiaducich reakcií na liek tie, ktoré sú uvedené dolu boli zaznamenané spontánne a podľa všeobecného názoru môžu byť spojené s liečbou liekom Activelle (1,0 mg/0,5 mg). Výskyt hlásení týchto nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavý (<1/10 000 pacientrokov).

Postmarketingové skúsenosti sú ovplyvnené nedostatkom hlásení s ohľadom na triviálne a dobre známe nežiaduce reakcie lieku. Uvedená frekvencia má byť interpretovaná z tohto pohľadu:

- Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov): rakovina endometria
- Psychiatrické poruchy a ochorenia: insomnia, úzkosť, zníženie libida, zvýšenie libida
- Poruchy nervového systému: závrat
- Ochorenia oka: poruchy videnia
- Cievne poruchy: zhoršenie hypertenzie
- Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: dyspepsia, vracanie
- Ochorenia pečene a žlčových ciest: ochorenie žlčníka, tvorba žlčových kameňov, zhoršenie tvorby žlčových kameňov, obnovenie tvorby žlčových kameňov
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: seborea, vyrážka, angioneurotický edém

- Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov: hyperplázia endometria, vulvovaginálne svrbenie
- Abnormálne laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zaznamenané v literatúre v súvislosti s estrogén/gestagénovou liečbou:

- Estrogén-dependentné nádory benígne a malígne, napr. rakovina endometria
- Žilový tromboembolizmus, napr. hlboká žilová trombóza nôh alebo panvy a pľúcna embólia, je viac frekventovaná u užívateľiek hormonálnej substitučnej liečby ako u žien, ktoré nie sú jej užívateľkami (ďalšie informácie, pozri časť 4.3 a 4.4)
- Infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda
- Ochorenie žlčníka
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, cievna purpura
- Pravdepodobná demencia (ďalšie informácie, pozri časť 4.4)

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejavieť nauzeou a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gestagény a estrogény, fixná kombinácia., ATC kód: G03F A01

Estrogén a gestagén na kontinuálnu kombinovanú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL).

Estradiol: liečivo, syntetický 17β -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza stratu produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmierňuje symptómy menopauzy.

Noretisterónacetát: keďže estrogény podporujú rast endometria, neoponované estrogény zvyšujú riziko hyperplázie a rakoviny endometria. Pridanie gestagénu znižuje, ale úplne neodstraňuje, estrogénom indukované riziko hyperplázie endometria u žien, ktorým maternica nebola odstránená.

K úľave postmenopauzálnych príznakov dochádza počas prvých pár týždňov liečby. Do 3. týždňa zníženie priemerného počtu veľkých návalov horúčavy v skupine liečenej 0,5 mg estradiolu bolo štatisticky významné ($p \leq 0,001$), keď sa porovnáva so skupinou, ktorej bolo podávané placebo. Toto zníženie pretrvávalo až do záveru štúdie v 24. týždni.

Activelle je liek obsahujúci 17β -estradiol a noretisterónacetát, určený pre kontinuálnu kombinovanú HSL s cieľom vyhnúť sa pravidelnému krvácaniu súvisiacemu s cyklickou alebo sekvenčnou HSL. Amenorea (žiadne krvácanie alebo špinenie) bola zaznamenaná u 89% žien počas 6 mesiacov liečby. Krvácanie a/alebo špinenie sa objavilo u 11 až 15% žien počas prvých šiestich mesiacov liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní lieku Activelle, 17 β -estradiol je absorbovaný z tráviaceho traktu. Najprv je prvostupňovo metabolizovaný pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi a koncentrácia v plazme dosahuje vrchol za 5-8 hodín. Po podaní 2 tabliet lieku Activelle bol priemerný vrchol koncentrácie v plazme približne 24 pg/ml (CV 38%). Polčas 17 β -estradiolu je okolo 15 hodín. Cirkuluje viazaný na SHBG (37%) a na albumín (61%), neviazaný ostane približne len 1-2%. Metabolizmus 17 β -estradiolu prebieha prevažne v pečeni a čreve, ale tiež v cieľových orgánoch a zahŕňa aj menej aktívne alebo neaktívne metabolity vrátane estrónu, katecholestrogénov a viacerých síranov estrogénu a glukuronidov. Konjugované estrogény sú vylučované žľazou, kde sú hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatálny obeh) a hlavne močom v biologicky inaktívnej forme.

Po perorálnom podaní lieku Activelle, noretisterónacetát je rýchlo absorbovaný a transformovaný na noretisterón (NET). Tento je metabolizovaný v prvom stupni pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi, dosiahne vrchol koncentrácie v plazme približne 2,4 ng/ml CV 41% (po podaní 2 tabliet lieku Activelle) za 0,5 - 1,5 hodiny. Koncový polčas NET je okolo 9-11 hodín. NET sa viaže na SHBG (36%) a na albumín (61%). Najdôležitejšími metabolitmi sú izoméry 5 α - dihydro-NET a tetrahydro-NET, ktoré sú vylučované hlavne močom, ako síranové alebo glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu nie je ovplyvnená noretisterónacetátom.

Farmakokinetika u starších pacientok nebola sledovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Kvôli veľkým rozdielom medzi živočíšnymi druhmi a medzi zvieratami a ľuďmi, majú výsledky predklinických štúdií obmedzenú hodnotu pre posúdenie účinku na ľudí.

Štúdie na zvieratách ukázali embryoletálny účinok estradiolu a estradiol valerátu už pri relatívne nízkej dávke, boli pozorované deformácie urogenitálneho traktu a feminizácia plodu mužského pohlavia.

Ako iné progestagény, aj noretisterón spôsobuje virilizáciu plodu ženského pohlavia u potkanov a opíc. Pri vysokých dávkach noretisterónu bol pozorovaný embryoletálny účinok.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem už spomínaných v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Hydroxypropylcelulóza

Mastenec

Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Hypromelóza

Triacetín

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v chladničke. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom..

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v balení s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou.

Balenie s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou obsahuje 28 tabliet a pozostáva z troch častí:

- Základ je vyrobený z farebného neprehľadného polypropylénu
- Viečko kruhového tvaru je vyrobené z priehľadného polystyrénu
- Stredná kruhová stupnica je vyrobená z farebného neprehľadného polystyrénu

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobnejšie informácie o tomto lieku nájdete na stránke {názov členského štátu / názov národnej agentúry}

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Text na vonkajšom obale

1. NÁZOV LIEKU

Activelle súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 0,5 mg/0,1 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

estradiol/noretisterónacetát

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje:
estradiol 0,5 mg (ako hemihydrát),
noretisterónacetát 0,1 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Activelle obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
1 x 28 filmom obalených tabliet
3 x 28 filmom obalených tabliet

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neuchovávať v chladničke.

Uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Meno a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Štítok na dávkovači****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Activelle a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 0,5 mg/ 0,1 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

estradiol/noretisterónacetát

Na vnútorné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

28 filmom obalených tabliet

6. INÉ**7. VÝROBCA**

Novo Nordisk A/S

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Activelle a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 0,5 mg/0,1 mg filmom obalené tablety [Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Estradiol/noretisterónacetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Activelle a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Activelle
3. Ako užívať Activelle
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Activelle
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE ACTIVELLE A NA ČO SA POUŽÍVA

Activelle patrí do skupiny liekov na hormonálnu substitučnú liečbu (HSL), nazývanej kontinuálna kombinovaná HSL, ktorá sa užíva každý deň bez prerušenia.

Activelle sa predpisuje na zmiernenie nepríjemných príznakov ako sú návaly horúčavy, nočné potenie a suchosť pošvy, ktoré sa objavujú pri poklese hladiny estrogénov a pri vymiznutí menštruácie (menopauza).

Activelle sa predpisuje ženám, ktoré nemajú odstránenú maternicu a sú viac ako jeden rok po menopauze.

Skúsenosti s liečbou liekom Activelle u žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

2. SKÔR AKO UŽIJETE ACTIVELLE

Neužívajte Activelle

Ak niektoré z nižšie uvedeného sa vzťahuje na Vás, **povedzte to Vášmu lekárovi**. Nezačnite užívať liek Activelle:

- Keď ste **alergická** (precitlivená) na estradiol, noretisterónacetát alebo niektorú z ďalších zložiek lieku Activelle (uvedené v časti 6 *Ďalšie informácie*).
- Keď máte alebo ste v minulosti mali **rakovinu prsníka** alebo ak existuje na rakovinu prsníka podozrenie,
- Keď máte **rakovinu sliznice maternice** (endometria) alebo existuje podozrenie, že máte nádor závislý od hormónov estrogénu
- Keď máte akékoľvek **krvácanie z pošvy**, ktoré nebolo doteraz diagnostikované Vaším lekárom
- Keď máte stav nazvaný **hyperplázia endometria** (nadmerný rast sliznice maternice) a nie ste liečená

- Keď máte výskyt **krvných zrazenín** (ako hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia), alebo ste v minulosti mali krvné zrazeniny bez jasnej príčiny, napr. v súvislosti s operáciou alebo tehotenstvom
- Keď ste nedávno mali **srdcový záchvat, mŕtvicu** alebo máte **angínu**
- Keď máte alebo ste mali **ochorenie pečene**, po ktorom sa funkčné testy pečene nevrátili na normálne hodnoty
- Keď máte **porfýriu** (ochorenie tvorby pečenej enzýmov).

Buďte zvlášť opatrná pri užívaní lieku Activelle

Povedzte Vášmu lekárovi, keď máte (alebo ste mali) niektorý z nasledujúcich stavov. Váš lekár potom možno bude chcieť sledovať Vašu liečbu pozornejšie. Tieto stavy sa môžu v zriedkavých prípadoch vrátiť alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle:

- Ak máte akýkoľvek **stav ovplyvňujúci sliznicu maternice**, ako myóm (nezhubný nádor tkaniva), endometriózu (usadzovanie sliznice maternice mimo maternice), alebo ste mali hyperpláziu endometria (nadmerný rast sliznice maternice)
- Ak ste mali v **minulosti výskyt krvných zrazenín** (trombóza) alebo máte riziko tvorby krvných zrazenín (tieto rizikové faktory a symptómy pre vznik krvných zrazenín sú uvedené v časti 4. *Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej HSL*)
- Ak **niekto z Vašej blízkej rodiny mal rakovinu prsníka**, alebo iný nádor závislý od estrogénov (rakovina endometria)
- Ak máte **vysoký krvný tlak**
- Ak máte **ochorenie pečene** ako je adenóm pečene (nezhubný nádor)
- Ak máte **ochorenie obličiek alebo srdca**
- Ak máte **diabetes (cukrovka)** alebo **žľožové kamene**
- Ak máte **epilepsiu** alebo **astmu**
- Ak máte **migrény** alebo **silné bolesti hlavy**
- Ak máte **systémový lupus erythematosus (SLE, autoimunitné ochorenie kolagénového tkaniva, ktoré môže postihnúť viaceré orgánové systémy)**
- Ak máte **vysoké hladiny tukov v krvi** (hypertriglyceridémia)
- Ak máte **otosklerózu** (strata sluchu niekedy v spojitosti s tehotenstvom).

Lekárske vyšetrenie/sledovanie

Skôr ako začnete užívať Activelle, Váš lekár Vás bude informovať o rizikách a prínosoch tejto liečby (pozri tiež časť 4 *Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej HSL*). Pred začatím liečby a potom pravidelne počas liečby, Váš lekár bude hodnotiť, či liečba liekom Activelle je pre Vás vhodná.

Váš lekár Vám povie, ako často by ste sa mali podrobiť pravidelnej lekárskej kontrole, berúc do úvahy Váš celkový zdravotný stav.

Ak máte blízkych príbuzných (matka, sestra alebo stará matka z matkinej alebo otcovej strany), ktoré trpeli vážnym ochorením, napr. krvnej zrážanlivosti alebo rakovinou prsníka, aj Vy by ste mohli mať zvýšené riziko takého ochorenia. Musíte vždy informovať svojho lekára o ktoromkoľvek blízkom príbuznom, ktorý trpí vážnym ochorením a musíte tiež povedať lekárovi o akýchkoľvek zmenách na prsníkoch, ktoré by ste mohli objaviť.

Okrem pravidelných kontrol u lekára, venujte pozornosť:

- Pravidelnej **kontrole prsníkov**, či nedošlo na nich k nejakej zmene, ako sú jamky alebo priehlbiny v koži, zmeny na bradavkách, alebo akékoľvek hrčky, ktoré zbadáte alebo pocítite
- Absolvujte pravidelné **vyšetrenie prsníkov** (mamografia) a vyšetrenie **krčka maternice**.

Ak **potrebujete, aby Vám boli vykonané krvné testy**, povedzte lekárovi, že užívate Activelle, lebo estrogén môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov.

Ak **máte podstúpiť operáciu (chirurgický zákrok)**, povedzte to Vášmu lekárovi. Je možné, že budete musieť prestať užívať tento liek 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko tvorby krvných zrazenín. Váš lekár Vám povie, kedy môžete znovu začať s liečbou.

Ukončíte liečbu liekom Activelle

Ak pocítite niektorý z nasledujúcich doleuvedených stavov, ukončíte užívanie lieku Activelle a ihneď kontaktujte svojho lekára:

- Ak sa objaví **bolesť hlavy migrenózneho typu** po prvý raz
- Ak sa objaví **žlté sfarbenie pokožky alebo očí (žltáčka)** alebo iné problémy s pečeňou
- Ak sa zvýši Váš **krvný tlak** počas užívania lieku Activelle
- Ak otehotníte
- Ak sa objavia **niektoré z príznakov** uvedených v časti 2, „*Neužívajte liek Activelle*“.

Užívanie iných liekov

Niektoré lieky môžu znížovať účinok lieku Activelle :

- Lieky používané pri **epilepsii** (ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín)
- Lieky používané pri **tuberkulóze** (ako sú rifampicín, rifabutín)
- Lieky používané pri **HIV infekciách** (ako sú nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- Rastlinné produkty obsahujúce **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).

Iné lieky môžu zvyšovať účinok lieku Activelle:

- Lieky obsahujúce **ketokonazol** (fungicíd).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinné preparáty alebo iné prírodné produkty prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie lieku Activelle s jedlom a nápojmi

Tablety sa môžu užívať s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Activelle ak ste tehotná alebo dojčíte.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Activelle nemá vplyv na schopnosť obsluhovať stroje alebo viesť vozidlo.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Activelle:

Activelle obsahuje laktózu. Ak trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, prosím informujte svojho lekára predtým ako začnete užívať Activelle.

3. AKO UŽÍVAŤ ACTIVELLE

Vždy užívajte Activelle presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užite jednu tabletu raz denne, približne v rovnakom čase každý deň.

Zapite tabletu pohárom vody.

Užite tabletu každý deň bez prerušenia. Po užití všetkých 28 tabliet kalendárneho balenia, pokračujte bez prerušenia s ďalším balením.

Návod na použitie kalendárneho balenia je na konci tejto Písomnej informácie pre používateľov, pozri „NÁVOD NA POUŽITIE“.

Liečbu liekom Activelle môžete začať v ktorýkoľvek deň. Avšak, ak prechádzate z iných liekov HSL, pri ktorých ste mali mesačné krvácanie, začnite liečbu po skončení krvácania.

Váš lekár má predpisovať liek tak, aby ste na liečbu príznakov menopauzy užívala, čo najnižšiu účinnú dávku, čo najkratšiu dobu. Informujte svojho lekára, ak sa po troch mesiacoch liečby nedosiahne zlepšenie príznakov.

Ak užijete viac lieku Activelle, ako máte

Ak ste užila viac lieku Activelle, ako ste mala, alebo ak napríklad dieťa náhodne užilo Activelle, kontaktujte Vášho lekára alebo nemocnicu, aby zhodnotili toto riziko a požiadajte o radu. Predávkovanie liekom Activelle môže u Vás spôsobiť nutkanie na vracanie alebo vracanie.

Ak zabudnete užiť Activelle

Ak ste zabudli užiť liek vo zvyčajnom čase, užite ho do nasledujúcich 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín, začnite znovu ako obvyčajne v nasledujúci deň. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Ak nemáte vyoperovanú maternicu, vynechanie dávky zvyšuje riziko pravdepodobnosti náhleho krvácania a špinenia.

Ak prestanete užívať Activelle

Ak z akýchkoľvek dôvodov chcete liečbu s liekom Activelle ukončiť, poraďte sa najprv so svojim lekárom. Váš lekár Vám vysvetlí dôsledok ukončenia liečby a vysvetlí Vám iné možnosti liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, spýtajte sa Vášho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Activelle môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Krvácanie pri užívaní lieku Activelle

Activelle nespôsobuje pravidelné mesačné krvácanie, ale pri prvých užitých tabletách mnohé ženy spozorujú mierne vaginálne krvácanie alebo špinenie.

Ak sa u Vás objaví náhle krvácanie alebo špinenie, nie je to obvyčajne nič, kvôli čomu sa treba znepokojovať, zvlášť počas prvých pár mesiacov užívania HSL.

Ale informujte lekára tak skoro, ako je možné:

- Ak krvácanie pretrváva dlhšie ako prvých pár mesiacov
- Ak krvácanie začne potom ako ste začali užívať HSL
- Ak krvácanie pokračuje po ukončení HSL.

Váš lekár sa môže opýtať na vaginálne krvácanie pri užívaní lieku Activelle pri pravidelnom vyšetrení. Môže byť pre Vás užitočné, robiť si záznamy v kalendári o každom krvácaní.

Výskyt možných nižšie uvedených vedľajších účinkov je stanovený na základe nasledujúcich definícií:

Veľmi časté (prejavujú sa u viac ako 1 užívateľa z 10)

Časté (prejavujú sa u 1 až 10 užívateľov zo 100)

Menej časté (prejavujú sa u 1 až 10 užívateľov z 1000)

Zriedkavé (prejavujú sa u 1 až 10 užívateľov z 10 000)

Veľmi zriedkavé (prejavujú sa u menej ako 1 užívateľa z 10 000)

Neznáme (výskyt nemôže byť odhadnutý z dostupných údajov)

Veľmi časté vedľajšie účinky

- Krvácanie z pošvy.

Časté vedľajšie účinky

- Infekcia genitálií plesňami alebo zápal pošvy
- Zvýšený rast sliznice maternice (hyperplázia endometria)
- Pocit nevoľnosti
- Bolesť brucha (žalúdka)
- Bolesť chrbta alebo šije
- Bolesť ramien alebo nôh
- Bolesť hlavy.

Menej časté vedľajšie účinky

- Alergické reakcie (precitlivenosť)
- Depresia alebo zhoršenie existujúcej depresie
- Nervozita
- Závrat
- Migréna (pozri časť 2. *Ukončíte liečbu liekom Activelle*)
- Bolesť prsníkov alebo napätie prsníkov
- Nafúknutie brucha alebo zažívacie ťažkosti (žalúdok)
- Prírastok hmotnosti spôsobený zadržiavaním tekutín
- Opuch rúk a nôh (periférny edém)
- Kŕče v nohách
- Pálenie záhy (dyspepsia)
- Akné
- Vypadávanie vlasov
- Svrbenie alebo žihľavka.

Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej HSL

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené po užívaní produktov obsahujúcich estrogén/gestagén.

Nadmerný rast sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

U žien s neporušenou maternicou je zvýšené riziko nadmerného rastu sliznice maternice (hyperplázia endometria). Dlhodobá liečba so samostatnými estrogénmi tiež zvyšuje riziko rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria). Pridanie gestagénu, tak ako v lieku Activelle významne znižuje toto zvýšené riziko.

Rakovina prsníka

U každej ženy existuje riziko výskytu rakoviny prsníka, či užíva alebo neužíva HSL. Je malé zvýšenie rizika u žien užívajúcich HSL viac ako 5 rokov v porovnaní so ženami v rovnakom veku, ktoré nikdy neužívali HSL. Toto zvýšenie rizika rastie s dobou trvania HSL, ale vracia sa na bežnú úroveň počas niekoľkých (najviac piatich) rokov od ukončenia liečby HSL. Zdá sa, že riziko je vyššie u žien, ktoré užívajú estrogén v kombinácii s gestagénom, v porovnaní s užívaním len samotných estrogénov. Aby bolo možné zistiť nádor prsníka tak skoro ako je možné, je dôležité pravidelne si vyšetrovať prsníky, aby ste zistili akékoľvek zmeny a o všetkých zmenách diskutovať s lekárom. Tiež sú dôležité pravidelné zdravotné prehliadky, vrátane mamografie. Ak máte obavy z rizika rakoviny prsníka, obráťte sa na lekára, aby Vám vysvetlil riziká a prínos HSL.

Krvné zrazeniny v hlbokých žilách

U každej ženy existuje riziko výskytu krvnej zrazeniny, či užíva alebo neužíva HSL.

HSL môže zvyšovať riziko krvných zrazenín v žilách 2-3 násobne, zvlášť v prvom roku liečby. Toto nemusí byť vždy závažné, ale môže byť potrebná liečba.

Je väčšia pravdepodobnosť výskytu krvnej zrazeniny aj u Vás:

- Ak máte veľkú nadváhu
- Ak ste mali krvnú zrazeninu predtým, alebo ste mali nejaké problémy s krvnými zrazeninami, ktoré vyžadovali liečbu s takým liekom ako Warfarín
- Ak niekto z Vašej blízkej rodiny mal krvné zrazeniny
- Ak ste mali spontánny potrat

- Ak ste pripútaná na lôžko dlhšiu dobu kvôli operácii, zraneniu alebo chorobe
- Ak ste mali systémový lupus erythematosus (SLE, **autoimunitné ochorenie kolagénového tkaniva, ktoré môže postihnúť viaceré orgánové systémy**).

Je možné riziko, že máte krvnú zrazeninu, ak pocítite:

- Bolesť opuch nohy
- Náhlu bolesť v hrudi
- Sťažené dýchanie.

Navštívte lekára tak rýchlo ako je to možné. Ukončíte užívanie HSL, pokiaľ Vám lekár nepovie, že môžete pokračovať.

Choroby srdca

Ak ste niekedy mali angínu alebo srdcový záchvat, musíte sa porozprávať s Vaším lekárom o riziku a prínose HSL.

Neexistuje dôkaz o priaznivom účinku HSL v menopauze na riziko srdcovocievneho ochorenia.

Výsledky dvoch klinických štúdií ukázali, že ženy, ktoré užívali iný typ kombinácie estrogén/gestagén ako ten, ktorý je v lieku Activelle, mali nepatrne vyššie riziko srdcovocievneho ochorenia v prvom roku užívania.

Pre iné lieky HSL sú len obmedzené údaje zo štúdií sledujúcich vplyv na riziko srdcovocievneho ochorenia.

Mŕtvica

Existuje mierne vyššie riziko mŕtvice, ak užívate HSL.

Ďalšie činitele, ktoré zvyšujú riziko mŕtvice sú:

- Pribúdajúci vek
- Vysoký krvný tlak
- Fajčenie
- Nadmerné pitie alkoholu
- Nepravidelný srdcový tep.

Ak sa u Vás dostaví:

- Neobjasnená bolesť hlavy migrenózneho typu, s poruchami videnia alebo bez nich.

Navštívte lekára tak rýchlo ako je to možné. Ukončíte užívanie HSL, pokiaľ Vám lekár nepovie, že môžete pokračovať.

Rakovina vaječníkov

Údaje z niektorých klinických štúdií poukazujú na to, že u žien, ktoré používali len estrogénovú HSL viac ako 5 rokov, a ktoré mali odstránenú maternicu, mali mierne vyššie riziko vzniku rakoviny vaječníkov. Nie je zatiaľ známe, či iné typy HSL zvyšujú toto riziko takou istou mierou.

Demencia

Nie sú dôkazy o tom, že HSL zlepšuje procesy pamäte, učenie alebo rozhodovanie (poznávacie funkcie). Z klinickej štúdie existuje dôkaz, že narastá riziko demencie u žien starších ako 65 rokov, ktoré začali užívať iný typ kombinácie estrogén/gestagénu ako je ten, ktorý je v lieku Activelle. Nie je známe, či toto platí aj pre ženy mladšie ako 65 rokov, keď začali užívať HSL, alebo pre ženy užívajúce iné prípravky HSL.

Ochorenie žľaz

Boli hlásené ochorenia žľaz po liečbe estrogén/gestagénom.

Účinok na kožu

Hnedé pigmentové škvrny na tvári, začervenanie kože vrátane zápalu na rukách alebo nohách (multiformný eritém), ružové hrčky alebo modrine podobná vyrážka.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACTIVELLE

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Activelle po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neuchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Activelle obsahuje

- Liečivá sú estradiol a noretisterónacetát. Každá tableta obsahuje estradiol 0,5 mg (ako hemihydrát) a noretisterónacetát 0,1 mg.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, hydroxypropylcelulóza, a magnéziumstearát, hypromelóza, triacetín, a mastenec..

Ako vyzerá Activelle a obsah balenia

Tieto filmom obalené tablety sú biele, okrúhle s priemerom 6 mm. Tablety majú na povrchu vyrytú značku NOVO 291 na jednej strane a na druhej logo spoločnosti Novo Nordisk (býk APIS).

Veľkosť balenia:

28 filmom obalených tabliet

3 x 28 filmom obalených tabliet

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Meno a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

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

Belgicko - Activelle minor comprimés pelliculés

Bulharsko - Noviana филмирани таблетки

Česká republika - Noviana potahované tablety
 Dánsko – Activelle *low* filmovertrukne tabletter
 Estónsko – Activelle *low* õhukese polümeerikattega tablett
 Fínsko – Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.
 Francúzsko – Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprimé pelliculé
 Nemecko - Noviana
 Maďarsko - Noviana filmtabletta
 Island – Activelle *low* 0.5 mg/0.1 mg tablets” filmuhúðaðar töflur
 Írsko – Activelle *low* film-coated tablets
 Taliansko - Activelle 0.5 mg/0.1 mg compresse film-rivestite
 Lotyšsko - Noviana apvalkotās tabletes
 Litva - Activelle 0.5 mg /0.1 mg plėvele dengtos tabletės
 Luxembursko - Activelle minor comprimés pelliculés
 Holandsko - Activelle filmomhulde tabletten
 Nórsko – Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert
 Portugalsko – 0,5 mg Estradiol + 0.1 mg Acetato de Noretisterona Comprimidos revestidos por película"
 Rumunsko - Noviana comprimate filmate
 Slovinsko - Noviana filmsko obložene tablete
 Slovensko - Noviana filmom obalené tablety
 Španielsko – Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
 Švédsko - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg filmdragerade tabletter
 Veľká Británia - Noviana film-coated tablets

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu /agentúry}

NÁVOD NA POUŽITIE

Návod na používanie kalendárne číslovaného, otáčavého, kruhového balenia

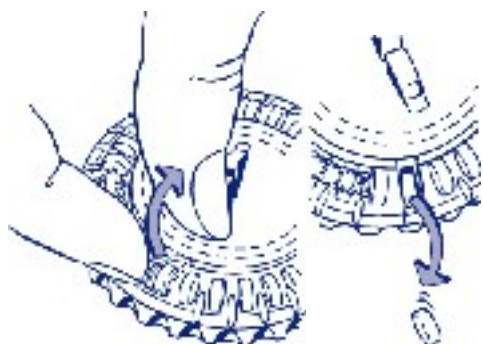
1. Nastavenie dňa

Otočte vnútorný disk na deň týždňa oproti malému plastovému držiaku tabliet.



2. Ako vybrať prvú tabletu

Rozlomte plastový držiak a vyklopte tabletu.



3. Otočte ciferníkom každý deň

Jednoduchým pohybom otočte priehľadný ciferník v smere hodinových ručičiek o jedno miesto tak, ako ukazuje šípka. Vyklopte ďalšiu tabletu. Nezabudnite užiť len jednu tabletku raz denne.

Priehľadný ciferník môže byť pootočený len po vyklopení tablety.

