

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV / IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija		Novo Nordisk Pharma GmbH Opernring 3-5 A-1010 Vienna Avstrija	Noviana 0,5mg/0,1mg Filmtabletten	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Belgija		Novo Nordisk Pharma N.V Boulevard International 55/6, B-1070 Brussel Belgija	Activelle minor comprimés pelliculés	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Bolgarija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Eviana филмирани таблетки	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Češka republika		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana potahované tablety	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Danska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle <i>low</i> filmovertrukne tabletter	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Estonija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Finska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle 0,5 mg/0,1 mg tabl.	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Francija		Novo Nordisk Pharmaceutique S.A.	Activelle 0,5 mg/0,1 mg	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) +	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.

		30 Rue De Valmy FR-92936 Paris La Defence Cedex Francija	comprimé pelliculé	0,1 mg noretisteronacetata		
Nemčija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Madžarska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana filmtabletta	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Islandija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle <i>low</i> 0.5 mg/0.1 mg tablets filmuhúðaðar töflur	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Irska		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle Tablets	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Italija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle 0,5 mg/0,1 mg comprese film- rivestite	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Latvija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana 0,5 mg/0,1 mg apvalkotās tabletes	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Litva		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Luksemburg		Novo Nordisk Pharma N.V	Activelle comprimés	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) +	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.

		Riverside Business Park Boulevard International BE-1070 Brussels Belgija	pelliculés	0,1 mg noretisteronacetata		
Nizozemska		Novo Nordisk Farma B.V. Flemingweg 18 NL-2408 AV Alphen a/d Rijn Nizozemska	Activelle filmomhulde tabletten	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Norveška		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana 0,5 mg/0,1 mg tablett filmdrasjert	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Portugalska		Novo Nordisk, A/S DNK Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danska	Activelle	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Romunija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana comprimata filmate	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Slovaška		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Slovenija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Noviana filmsko obložene tablete	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Španija		Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska	Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.

Švedska	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Danska		Activelle	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.
Velika Britanija		Novo Nordisk Pharma Ltd Broadfield Park Brighton Road UK- RH11 9RT Crawley West Sussex Velika Britanija	Noviana film-coated tablets	0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) + 0,1 mg noretisteronacetata	Filmsko obložene tablete	Za peroralno uporabo.

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA ACTIVELLE IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Activelle 0,5 mg/0,1 mg je zdravilo, ki se uporablja za kontinuirano kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) in vsebuje 0,5 mg estradiola (E2) ter 0,1 mg noretisteron acetata (NETA). Zdravilo je namenjeno za uporabo enkrat dnevno pri ženskah v postmenopavzi, ki imajo neokrnjeno maternico. Zdravilo ima manjšo jakost in manjše razmerje estrogena/progestogena kot trenutno odobrena oblika zdravila Activelle, ki vsebuje 1 mg E2 in 0,5 mg NETA.

Napotitveni postopek v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES so pri CHMP prijavili dne 3. marca 2008, ker Nemčija in Francija vloge nista imeli za sprejemljivo. Obe državi sta menili, da endometrijska varnost zdravila Activelle 0,5 mg/0,1 mg glede na smernice CHMP za hormonska nadomestna zdravila (EMA/CHMP/021/97 rev 1) ni bila zadostno dokazana. Seznam vprašanj, ki izpostavlja zadržke, o katerih je treba razpravljati med tem postopkom, je bil dokončan dne 19. marca 2008. V razpravi sta bila obravnavana naslednja dva zadržka:

Endometrijska varnost

Predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so pozvali, naj dokaže endometrijsko varnost zdravila Activelle 0,5 mg/0,1 mg zaradi naslednjih razlogov:

- Podatki o endometrijski varnosti niso skladni z evropskimi smernicami o kliničnem preskušanju zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju (EMA/CHMP/021/97 rev 1).
- Podatki o endometrijski varnosti so bili ekstrapolirani iz druge terapevtske kombinacije, ki je vsebovala 1,0 mg estradiola in 0,1 mg noretisteron acetata (NETA). V tej študiji je bila zgornja omejitev dvostranskega 95 % intervala zaupanja za pojavnost endometrijske hiperplazije višja kot zgornja meja 2 %, zaradi česar ni sprejemljiva.
- Endometrijske varnosti kombinacije estrogena in progestogena v novem razmerju 0,5 mg/0,1 mg ni mogoče ekstrapolirati iz že obstoječega in odobrenega odmerka zdravila Activelle, ki vsebuje 1 mg estradiola in 0,5 mg NETA. V že odobrenem odmerku zdravila Activelle je razmerje med NETA in E2 enako 1:2, medtem ko je to razmerje v zdravilu Activelle z novo jakostjo spremenjeno v 1:5.

Povzetek mnenja CHMP

Zdravilo Activelle 0,5 mg/0,1 mg se uporablja za kontinuirano kombinirano HNZ, vsebuje pa polovico odmerka estradiola (E2) in petino odmerka noretisteron acetata (NETA) iz stare fiksne kombinacije zdravila Activelle (E2 1 mg/NETA 0,5 mg). To pomeni, da sta odmerka E2 in NETA manjša za 50 % in 80 %. Zaradi tega vsebuje to novo zdravilo znani progestogen v odmerku, ki je nižji od odmerka, ki je že na trgu, in novo razmerje med estrogenom ter progestogenom (1:5 namesto 1:2).

Skladno s smernicami za klinično preskušanje zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v obdobju postmenopavze (EMA/CHMP/021/97 Rev. 1) je treba pred odobritvijo nedvoumno dokazati endometrijsko varnost. Smernice navajajo, da so „za novo kombinacijo estrogena/progestogena (npr. nova shema dajanja zdravila ali nova jakost) ali novo količino progestogena v fiksni kombinaciji potrebni podatki o endometriju, z izjemo za znane količine progestogena ob isti poti uporabe in istemu odmerku progestogena kot pri znani fiksni kombinaciji z estrogenom, kjer je podatke o endometrijski varnosti mogoče ekstrapolirati iz fiksne kombinacije, če je izpostavljenost estrogenu podobna ali nižja“.

Skladno s tem priporočilom je predlagatelj priskrbel podatke iz preskušanja (KLIM/PD/7/USA), v katerem so raziskovali endometrijsko varnost kombinacije E2 1 mg in NETA 0,1 mg. Vendar pa so nekateri člani CHMP opazili, da s tem preskušanjem niso uspeli dokazati endometrijske varnosti kombinacije 1 mg E2 in 0,1 mg NETA, ker je bila zgornja meja dvostranskega 95 % intervala

zaupanja ugotovljene pogostosti hiperplazije endometrija enaka 2,90 % in je tako presegala sprejemljivo mejo 2 %.

- Podatki, zbrani iz več v Evropi nedavno odobrenih kombinacij estrogena/progestina za sekvenčno ali kontinuirano HNZ kažejo, da je pojavnost hiperplazije ali resnejših neželenih endometrijskih rezultatov znašala približno 0,26 % v prvem letu zdravljenja, kar je precej nižje od pojavnosti hiperplazije v preskušanju KLIM/PD/7/USA, kjer je ta znašala 0,8 %. Nova kombinacija ne sme povzročiti večje pojavnosti hiperplazije kot nedavno odobrene kombinacije.
- Delež proliferacijskega endometrija (71 %) je bil večji, v nasprotju s tem pa je bil delež atropičnega endometrija nižji (19 %) od vrednosti, pričakovane za kombinacijo za kontinuirano uporabo. Poleg tega so enega od vzorcev endometrija, odvzetega ženski, ki je prejela kombinacijo 1 mg E2/0,1 mg NETA, ocenili kot „moteno proliferativno“ stanje. V skladu z evropskimi smernicami bi bilo treba endometrijske biopsije razvrstiti na podlagi standardiziranih meril v splošne razrede, kot so atrofični, proliferativni, sekretorni, hiperplazijski brez atipičnosti, hiperplazijski z atipijo, rakasti in drugi. Razred „moteni proliferativni“, ki so ga uporabili v študiji KLIM/PD/7/USA, ni dobro definiran in se ga navadno ne priznava. Ustrezna nenormalnemu endometriju, razlika med njim in hiperplazijo pa ni tako jasna.
- Za izračun ravni pojavnosti hiperplazije endometrija in dvostranskega 95 % intervala zaupanja je treba biopsijo ponoviti ali bolnico izključiti iz izračunov, če pri biopsiji niso zajeli zadostne količine tkiva in je debelina endometrijske plasti ≥ 5 mm. V trenutni študiji sedem vzorcev tkiva ni bilo ustreznih, saj so bili debeli manj kot 4 mm (točka reza za endometrijsko debelino je bila 4 mm). Zaradi tega bi bilo treba teh sedem vzorcev izločiti iz končnih izračunov.

Ob upoštevanju zgoraj naštetih točk so bili nekateri člani CHMP mnenja, da endometrijske varnosti zdravila Activelle 0,5 mg/0,1 mg ni mogoče podpreti s preskušanjem KLIM/PD/7/USA.

Vendar pa je večina članov CHMP podprla pristop predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet, ki je želel priskrbeti alternativen zelo nizek odmerek zdravila za kontinuirano kombinirano HNZ. Ker obstajajo študije, v katerih so uspeli dokazati negativne učinke kombiniranega HNZ na tveganje za pojav raka dojk in kardiovaskularnih zapletov, je splošno priporočilo za HNZ, da je treba zdraviti le ženske s hudimi simptomi, ki negativno vplivajo na kakovost življenja.

Večina članov CHMP je bila mnenja, da je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom primerno utemeljil razlog, zakaj ni izvedel biopsijske endometrijske študije o natančnih odmerkih, kar pa ni bilo narejeno za zdravilo Activelle 0,5 mg/0,1 mg. Na osnovi nekaterih drugih študij z različnimi odmerki 1) estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, 2) sekvenčne kombinacije estrogena in progestogena ter 3) kontinuirane kombinacije estrogena in progestogena, je bil CHMP mnenja, da je smiselno in znanstveno sprejemljivo z ekstrapolacijo pokazati, da bo ta nizek odmerek kontinuirane kombinacije estrogena in progestogena povzročil nižjo stopnjo hiperplazije endometrija kot kombinacija, ki vsebuje dvakratni odmerek estrogena.

V sistematskem pregledu 30 randomiziranih in kontroliranih preskušanj so zmerne ali velike odmerke estrogena, ki ni modificiran z učinki progestogena, v primerjavi s placebom povezali z znatnim povečanjem ravni hiperplazije endometrija, te ravni pa so se še povečale s trajanjem zdravljenja (Lethaby et al. Cochrane, baza podatkov o sistematskih pregledih 2004;3). V tem pregledu je bil dodatek progestogena kot kontinuirano zdravljenje bolj učinkovit kot sekvenčno zdravljenje pri zmanjševanju tveganja hiperplazije endometrija pri dolgoročnejšem zdravljenju. Prisotni so bili dokazi večje pojavnosti hiperplazije, če so progestogen dajali vsake tri mesece, v primerjavi z dajanjem progestogena sekvenčno vsak mesec. Razlike v stopnji hiperplazije endometrija med kontinuiranimi kombinacijami estrogena in progestogena v primerjavi s placebom po 12 in 24 mesecih niso bile pomembne. Ta sistematični pregled torej podpira mnenje, da kontinuirano zdravljenje s kombinacijo nizkih odmerkov, kot v primeru zdravila Activelle 0,5 mg/0,1 mg, zagotavlja zadostno zaščito endometrija.

Dodatni podatki o učinkih zdravil za kontinuirano zdravljenje s kombinacijo estrogena in progestogena na endometrijsko hiperplazijo.

Predlagatelja so pozvali, naj priskrbi vse dodatne podatke iz kliničnih in opazovalnih študij, ki so pomembni za učinke zdravil za kontinuirano zdravljenje s kombinacijo estrogena in progestogena na hiperplazijo endometrija ali rak endometrija.

Povzetek mnenja CHMP

CHMP je ugotovil, da je predlagatelj v podporo endometrijski varnosti zdravila Activelle 0,5 mg/0,1 mg priskrbel naslednje argumente:

- a. proliferativni učinek estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, na endometrij je odvisen od odmerka,
- b. ta proliferativni učinek estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, je časovno pogojen še posebej pri visokih odmerkih estrogena,
- c. dolgoročna kontinuirana kombinirana terapija omogoča pri preprečevanju endometrijske hiperplazije ali karcinoma večjo zaščito kot sekvenčna terapija.

a. Odvisnost proliferativnega učinka estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, od odmerka

Odvisnost od odmerka pri proliferativnem učinku estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, na endometrij je bil podprt s podatki iz preskušanja KLIM/PD/11/USA za E2 (0,5 mg in 1 mg) in podatki iz študije Pickar et al. za konjugirane konjske estrogene (CEE, 0,3 do 0,625 mg).

- študija KLIM/PD/11/USA:

Ta študija se je osredotočala na preprečevanje osteoporoze, ocenjevala pa je tudi endometrijsko varnost 0,5 mg ali 1 mg E2, ki ni modificiran z učinki progestogena. Upoštevati je treba, da so bili vzorci zelo majhni (22 do 29 žensk) in da 95 % interval zaupanja za pojavnost hiperplazije ni bil naveden. Izpostaviti je treba tudi, da je pelvično ultrazvočno opazovanje endometrijske debeline pokazalo znatno povečanje tudi pri odmerkih 0,5 mg E2, o čemer v skupini, ki je prejela placebo, niso poročali. Zato, kljub povečanju pojavnosti od odmerka odvisne hiperplazije, podatki ne zadostujejo za oblikovanje jasnih zaključkov glede endometrijske varnosti 0,5 mg E2.

- Pickar J.H. et al.:

Cilj te študije je bil določiti endometrijsko varnost dve leti trajajočega zdravljenja z majhnimi odmerki konjugiranih konjskih estrogenov (0,3; 0,45 in 0,625 mg). Podatki kažejo od odmerka odvisno razmerje med konjugiranimi konjskimi estrogeni, ki niso modificirani z učinki progestogena, in tveganjem za pojav hiperplazije. Kot pri preskušanju KLIM/PD/11/USA, je tudi v tej študiji velikost vzorca premajhna, da bi lahko prišli do jasnih zaključkov glede endometrijske varnosti.

V zaključku se je CHMP strinjal, da so proliferativni učinki estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, na endometrij odvisni od odmerka estrogenov. Kljub temu so bili nekateri člani CHMP mnenja, da ni mogoče nedvoumno dokazati, da bo opazovana pojavnost hiperplazije v sprejemljivem razponu glede na evropske smernice, kljub temu, da bi nov odmerek E2 0,5 mg/NETA 0,1 mg moral imeti manjši učinek na pojavnost hiperplazije kot tisti, ki so ga opazili pri kombinaciji E2 1 mg/NETA 0,1 mg.

b. Časovna odvisnost proliferativnega učinka estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena

Dobro je znano, da je uporaba estrogenov, ki niso modificirani z učinki progestogena, pri ženskah z neokrnjeno maternico povezana s postopnim povečevanjem pojavnosti hiperplazije, ki je odvisna od trajanja zdravljenja. Vendar pa so bili nekateri člani CHMP mnenja, da predloženi podatki niso

zadostni za podporo trditvi, da tako ne bo tudi pri odmerku 0,5 mg E2. Velikost vzorca v študiji KLIM/PD/11/USA lahko razumemo kot premajhno, da bi lahko prišli do jasnih zaključkov glede endometrijske varnosti 0,5 mg E2, tudi če zdravljenje traja dve leti. V dokumentaciji Pickar J.H. et al je bila pojavnost hiperplazije odvisna od trajanja zdravljenja tudi pri odmerku, ki je znašal samo 0,3 mg CEE.

c. Kontinuirano kombinirano zdravljenje v primerjavi s sekvenčnim zdravljenjem pri preprečevanju hiperplazije endometrija ali karcinoma

Pregled, ki ga je izvedel Cochrane (Lethaby et al 2004) in analiza razpoložljivih podatkov o opazovanjih (Anderson 2003, Beresford 97, Jain 2000, Hill 2000, Hully 98, MWS 2005, Newcomb 2003, Pike 97, Pukkala 2001, Weiderpass 99) nakazujejo, da dajanje progestogena vsaj 12 dni na cikel zmanjša, vendar ne odpravi v popolnosti povečane pojavnosti raka endometrija, ki ga povzročajo estrogeni, ki niso modificirani z učinki progestogena, in da kombinirano kontinuirano HNZ ne poveča tveganja raka endometrija. Vendar pa je CHMP ugotovil, da raziskovane jakosti niso vključevale 0,5 mg E2/0,1 mg NETA. Edino preskušanje, v katerem so preučevali 0,1 mg NETA, je bila študija KLIM/PD/7/USA družbe Novo Nordisk, ki so jo nekateri člani CHMP obravnavali kot neprepričljivo. Zaradi tega podatkov za višje odmerke NETA ali druge progestogene ni mogoče ekstrapolirati na odmerek 0,1 mg NETA.

Večina članov CHMP je bila ob upoštevanju zgoraj navedenih argumentov mnenja, da predstavljeni podatki kažejo pomembnost vrst režimov zdravljenja s kombinacijo estrogena in progestogena za povezavo s tveganjem pojava raka endometrija. Ti podatki skupaj s podatki o učinkih na hiperplazijo endometrija prepričljivo podpirajo domnevo, da kontinuirano kombinirano zdravljenje ščiti endometrij pred hiperplazijo in neoplazijo, ta zaščitni učinek pa se zdi relativen in absoluten (tj. ima za posledico manjše tveganje kot pri nezdravljenih ženskah) ter da se večja s trajanjem časa jemanja zdravila. To je skladno tudi z znanimi farmakodinamičnimi učinki dodajanja progestogenov endometriju, npr. regulacijsko zmanjšanje ravni receptorjev za estrogen (ER) in atrofijo endometrija. Na osnovi vseh teh podatkov je bila večina članov CHMP mnenja, da je zdravilo Activelle 0,5 mg estradiol/0,1 mg NETA varno, kar se tiče nevarnosti hiperplazije in neoplazije endometrija, in da nudi potrebno alternativo hormonskega nadomeščanja s pozitivnim razmerjem med koristnimi učinki in tveganji.

PODLAGA

Ob upoštevanju, da:

- je endometrijska varnost zdravila Activelle 0,5 mg estradiola/0,1 mg NETA zadostno podprta s predloženimi podatki,
- o stopnji hiperplazije endometrija, preskušanje z zdravilom, ki vsebuje 1 mg estradiola/0,1 mg NETA, kaže primeren zaščitni učinek, čeprav ocena zgornje meje zaupanja za stopnjo hiperplazije presega priporočilo v smernicah,
- je tveganje za pojav hiperplazije pri uporabi zdravila Activelle 0,5 mg estradiola/0,1 mg NETA manjše kot pri zdravilu z 1 mg estradiola/0,1 mg NETA, ki vsebuje eno polovico odmerka v primerjavi s komercialnim zdravilom za HNZ,
- da se dodajanje progestogena 12 dni ali dlje med celotnim mesečnim ciklom zdravljenja upošteva kot zadostno za zaščito endometrija pred čezmernim tveganjem pojava hiperplazije (in v končni fazi raka endometrija), ter kontinuirana kombinacija omogočita večanje zaščitnih učinkov,

je CHMP za zdravilo Activelle in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil odobritev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Activelle in povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg/0,1 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje:

0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) in 0,1 mg noretisteronacetata.

Pomožna snov: ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete s premerom 6 mm. Tablete imajo na eni strani vtisnjen napis »NOVO 291« in na drugi bika Apisa.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah, ki so več kot eno leto po menopavzi.

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Activelle je namenjeno za stalno kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje žensk z intaktno maternico. Tablete je treba jemati peroralno, po eno tableto enkrat na dan, brez prekinitve in po možnosti vsak dan ob istem času.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga uporabljati najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Če po treh mesecih ni zadovoljivega olajšanja simptomov, je možen prehod na zdravilo z večjim odmerkom, npr. tablete Activelle 1 mg/0,5 mg.

Ženske z amenorejo, ki ne uporabljajo HNZ, in tiste, ki preidejo z drugega kontinuiranega kombiniranega zdravila za HNZ, lahko začnejo jemati zdravilo Activelle kateri koli dan, ki jim ustreza. Pri ženskah, ki preidejo s sekvenčnih shem za HNZ, se mora zdravljenje začeti takoj po koncu odtegnitvene krvavitve. Če bolnica pozabi vzeti tableto, jo mora vzeti čim prej v naslednjih dvanajstih urah. Pozabljen odmerek poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov,
- znan rak na dojki, sum nanj ali anamneza o njem,
- znani estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak na endometriju) ali sum nanje,

- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna idiopatska ali trenutna venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- aktivna ali nedavna arterijska trombembolična bolezen (npr. angina pektoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali anamneza o bolezni jeter, če se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je dovoljeno HNZ uvesti le, če ti simptomi neugodno vplivajo na kakovost življenja. Pri vsaki bolnici je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na tako dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah na dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje "Rak na dojki", spodaj). Preiskave, vključno z mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzirati, če ima katero od naslednjih stanj, če je kakšno tako stanje imela v preteklosti oz. se ji je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Activelle ponovijo ali poslabšajo zlasti naslednja stanja:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,
- anamneza trombemboličnih motenj ali dejavniki tveganja zanje (glejte spodaj),
- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka na dojki v 1. kolenu,
- hipertenzija,
- bolezni jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če odkrijete kakšno kontraindikacijo (glejte poglavje 4.3) in v primeru:

- zlatenice ali poslabšanja delovanja jeter,
- pomembnega zvišanja krvnega tlaka,
- novonastalega glavobola migrenskega tipa.

Hiperplazija endometrija

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom na njem (glejte poglavje 4.8). Pri nehisterektomiranih ženskah dodajanje progestagena vsaj 12 dni v ciklu močno zmanjša to tveganje.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek pojavi po določenem času zdravljenja oz. se nadaljuje po preinitvi zdravljenja, je treba ugotoviti razlog; takšno ugotavljanje lahko vključuje biopsijo endometrija za izključitev endometrijskega malignoma.

Rak na dojki

V randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju WHI (*Women's Health Initiative*) in v epidemioloških študijah, vključno s študijo MWS (*Million Women Study*), so ugotovili večje tveganje za raka na dojki pri ženskah, ki so za HNZ več let jemale estrogene, estrogensko-progestagenske kombinacije ali tibolon (glejte poglavje 4.8). Dodatno tveganje se pri vseh HNZ pokaže v nekaj letih uporabe in narašča s trajanjem jemanja, a se v nekaj (največ petih) letih po koncu zdravljenja vrne na izhodiščno raven.

Relativno tveganje za raka na dojki se je v študiji MWS povečalo, če je bil konjugiranim ekvinim estrogenom (KEE) ali estradiolu (E2) dodan progestagen, tako pri sekvenčni kot pri stalni uporabi in ne glede na vrsto progestagena. Razlik v tveganju pri različnih načinih uporabe niso ugotovili.

V študiji WHI so bili raki na dojki pri uporabnicah stalne kombinacije konjugiranega ekvinega estrogena in medroksiprogesteronacetata (KEE + MPA) nekoliko večji kot pri uporabnicah placeba in so imeli pogostejše metastaze v lokalnih bezgavkah.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje, povečuje gostoto na mamografskih posnetkih; to lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka na dojki.

Venska trombembolija

HNZ je povezano z večjim relativnim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Eno randomizirano kontrolirano preskušanje in epidemiološke študije so pri uporabnicah ugotovile dva- do trikrat večje tveganje kot pri neuporabnicah. Ocenjeno število primerov VTE, ki se v 5-letnem obdobju pojavijo pri neuporabnicah, je okrog 3 na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in 8 na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Ocenjeno število dodatnih primerov VTE pri zdravih ženskah, ki HNZ uporabljajo 5 let, je v 5-letnem obdobju med 2 in 6 (najboljša ocena = 4) na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in med 5 in 15 (najboljša ocena = 9) na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje.

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so osebna ali družinska anamneza, huda debelost (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski eritematozni lupus. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Bolnice z anamnezo VTE ali znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju. Za izključitev trombofilnega nagnjenja je treba preveriti osebno ali potrjeno družinsko anamnezo trombembolij ali ponavljajočih se spontanah splavov. Pri takšnih bolnicah je HNZ kontraindicirano, dokler niso trombofilni dejavniki temeljito ocenjeni oz. dokler ni uvedeno antikoagulantno zdravljenje. Pri ženskah, ki že prejemajo antikoagulantno zdravljenje, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja HNZ.

Tveganje za VTE se lahko prehodno poveča zaradi dolgotrajne imobilizacije, hujše poškodbe ali večje operacije. Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba posebno pozornost nameniti profilaktičnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji, zlasti trebušni operaciji ali ortopedski operaciji spodnjih udov, sledila dolgotrajna imobilizacija, je

treba razmisliti o prehodni prekinitvi HNZ od štiri do šest tednov prej, če je mogoče. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je treba uporabo zdravila prekiniti. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome tromboembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

Bolezen koronarnih arterij

Randomizirana kontrolirana preskušanja stalne kombinacije konjugiranih estrogenov in medroksiprogesteronacetata (MPA) niso pokazala srčnožilnih koristi. Dve veliki klinični preskušnji (WHI in HERS, tj. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) sta pokazali, da se lahko tveganje za srčnožilno obolenost v prvem letu uporabe poveča, ne da bi hkrati zdravljenje v celoti kaj koristilo. O drugih zdravilih za HNZ je le malo podatkov iz randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki so proučevala učinke na srčnožilno obolenost ali umrljivost. Zato ni gotovo, ali ti izsledki veljajo tudi za druga zdravila za HNZ.

Možganska kap

Eno veliko randomizirano klinično preskušanje (preskušanje WHI) je pri zdravih ženskah kot vzporedni izid ugotovilo večje tveganje za ishemično možgansko kap med zdravljenjem s stalno kombinacijo konjugiranih estrogenov in MPA. Ocenjeno število primerov možganske kapi, ki se v 5-letnem obdobju pojavijo pri neuporabnicah HNZ, je okrog 3 na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in 11 na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Ocenjeno število dodatnih primerov pri ženskah, ki uporabljajo konjugirane estrogene in MPA 5 let, je med 0 in 3 (najboljša ocena = 1) na 1.000 uporabnic v starostni skupini od 50 do 59 let in med 1 in 9 (najboljša ocena = 4) na 1.000 uporabnic v starostni skupini od 60 do 69 let. Ni znano, ali večje tveganje spremlja tudi druga zdravila za HNZ.

Rak na jajčniku

V nekaterih epidemioloških študijah je bila dolgotrajna (vsaj 5- do 10-letna) uporaba zdravil za HNZ, ki vsebujejo samo estrogen, pri histerektomiranih ženskah povezana z večjim tveganjem za raka na jajčniku. Ni gotovo, ali je tveganje med dolgotrajno uporabo kombiniranega HNZ kaj drugačno kot med uporabo zdravil, ki vsebujejo samo estrogen.

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati. Bolnice s končno odpovedjo ledvic je treba natančno spremljati, ker je treba pričakovati, da se bo koncentracija učinkovin zdravila Activelle v obtoku povečala.

Ženske s hipertrigliceridemijo je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi s posledičnim pankreatitisom.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG) in tako zvišajo količino celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodom (PBI), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preskusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preskusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar je posledica zvišanja TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 se ne spremenita. V serumu so lahko zvišani še drugi beljakovinski nosilci, tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

O izboljšanju kognitivne funkcije ni dokončnih dokazov. Nekatere ugotovitve preskušanja WHI nakazujejo večje tveganje za verjetno demenco pri ženskah, ki začnejo stalno kombinacijo KEE in

MPA uporabljati po 65. letu starosti. Ni znano, ali to velja tudi za mlajše ženske po menopavzi oz. za druga zdravila za HNZ.

Zdravilo Activelle vsebuje laktozo monohidrat. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovo estrogenov in progestagenov lahko poveča sočasna uporaba snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450; med takšnimi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir in nelfinavir, ki sta sicer znana kot močna zaviralca, med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujeta nasprotno, kot induktorja. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in progestagenov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestagenov povzroči zmanjšanje učinka in spremembe pojavljanja materničnih krvavitev.

Učinkovine, ki zavrejo aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov, udeleženi v presnovi zdravil, npr. ketokonazol, lahko povečajo koncentracijo učinkovin zdravila Activelle v obtoku.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Activelle ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Activelle zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Podatki, zbrani pri omejenem številu nosečnic, izpostavljenih zdravilu, kažejo na možnost škodljivih vplivov noretisterona na plod. Ob odmerkih, večjih od tistih, ki se ponavadi uporabljajo v pripravkih za peroralno kontracepcijo in HNZ, so opažali maskulinizacijo ženskih plodov.

Izsledki večine dosedanjih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda kombinacijam estrogenov in progestagenov, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Activelle ni indicirano med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvajali.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnem preskušanju zdravila Activelle je bila krvavitev iz nožnice najpogostejše opisan neželeni učinek. Krvavitve ali krvavkast izcedek je 1. mesec navajalo 11 % žensk, 4. mesec 15 % in na koncu 6-mesečnega preskušanja 11 %. Spodaj so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pri uporabnicah zdravila Activelle pojavljali pogostejše kot pri uporabnicah placeba in ki so po splošni presoji lahko povezani z zdravljenjem.

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100, < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000, < 1/100	Redki ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginalna glivična okužba; glejte tudi »Motnje reprodukcije in dojk«		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost; glejte tudi »Bolezni kože in podkožja«	
Presnovne in prehranske motnje			zastajanje tekočine; glejte tudi »Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije«	
Psihiatrične motnje			depresija ali poslabšanje depresije živčnost	
Bolezni živčevja		glavobol	migrena omotica	
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu navzeja	napihnjenost trebuha dispepsija	
Bolezni kože in podkožja			srbenje ali urtikarija alopecija akne	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu bolečine v vratu bolečine v udih	krči v nogah	
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz nožnice	zadebelitev endometrija vulvovaginalna glivična okužba	bolečine v dojkah nelagodje v dojkah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			periferni edemi	

Rak na dojki

Po ugotovitvah velikega števila epidemioloških študij in enega randomiziranega, s placebom kontroliranega preskušanja (WHI – *Women's Health Initiative*) se celotno tveganje za raka na dojki pri sedanjih in nedavnih uporabnicah HNZ povečuje s trajanjem HNZ.

Oceni relativnega tveganja (RT) za zgolj estrogensko HNZ, dobljeni s ponovno analizo originalnih podatkov 51 epidemioloških študij (v katerih je bilo > 80 % zgolj estrogenskega HNZ) oz.

epidemiološke študije MWS (*Million Women Study*), sta podobni: 1,35 (95 % IZ: 1,21–1,49) oz. 1,30 (95 % IZ: 1,21–1,40).

Več epidemioloških študij je pri kombiniranem HNZ z estrogenom in progestagenom pokazalo večje celotno tveganje za raka na dojki kot pri uporabi estrogenov samih.

V primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ, je MWS pokazala večje tveganje za raka na dojki pri uporabi različnih vrst kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ (RT = 2,00, 95 % IZ: 1,88–2,12) kot pri uporabi estrogenov samih (RT = 1,30, 95 % IZ: 1,21–1,40) ali pri uporabi tibolona (RT = 1,45, 95 % IZ 1,25–1,68).

V primerjavi s placebom je bilo ocenjeno tveganje po 5,6 leta kombiniranega estrogensko-progesteronskega HNZ (KEE + MPA) v preskušanju WHI pri vseh uporabnicah 1,24 (95 % IZ 1,01–1,54).

Absolutna tveganja, izračunana na podlagi preskušanj MWS in WHI, so prikazana spodaj:

V preskušanju MWS so na podlagi znane povprečne incidence raka na dojki v razvitih državah ocenili, da:

- je pričakovano število primerov diagnosticiranega raka na dojki v starostni skupini od 50 do 64 let med neuporabnicami HNZ okrog 32 na 1.000 žensk.
- Na 1.000 žensk, ki trenutno uporabljajo HNZ ali so ga uporabljale nedavno, bo število dodatnih primerov v ustreznem obdobju
 - Za uporabnice zgolj estrogenskega nadomestnega zdravljenja
 - med 0 in 3 (najboljša ocena = 1,5) za 5-letno uporabo
 - med 3 in 7 (najboljša ocena = 5) za 10-letno uporabo
 - Za uporabnice kombiniranega HNZ z estrogenom in progestagenom
 - med 5 in 7 (najboljša ocena = 6) za 5-letno uporabo
 - med 18 in 20 (najboljša ocena = 19) za 10-letno uporabo

V preskušanju WHI so ocenili, da bi bilo po 5,6-letnem spremljanju žensk v starosti od 50 do 79 let zaradi kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ (KEE + MPA) dodatnih 8 primerov invazivnega raka na dojki na 10.000 žensk-let.

Z izračuni na podlagi podatkov iz preskušanja ocenjujejo, da:

- bi pri 1.000 ženskah v skupini s placebom
 - v 5 letih diagnosticirali okrog 16 primerov invazivnega raka na dojki.
- bi bilo pri 1.000 uporabnicah kombiniranega HNZ z estrogenom in progestagenom (KEE + MPA) število dodatnih primerov
 - med 0 in 9 (najboljša ocena = 4) za 5-letno uporabo.

Število dodatnih primerov raka na dojki pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, je na splošno podobno pri ženskah, ki začnejo HNZ, ne glede na starost na začetku uporabe (v starosti od 45 do 65 let) (glejte poglavje 4.4).

Rak na endometriju

Pri ženskah z intaktno maternico se tveganje za hiperplazijo endometrija in raka na endometriju povečuje s trajanjem uporabe neoponiranih estrogenov. Po podatkih epidemioloških študij je najboljša ocena tveganja, da je mogoče med neuporabnicami HNZ pričakovati diagnosticiranega raka na endometriju v starosti od 50 do 65 let pri približno 5 na 1.000 žensk. Opisano tveganje za raka na endometriju je med uporabnicami neoponiranih estrogenov v primerjavi z neuporabnicami od 2- do 12-krat večje, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena. Povečanje tveganja se močno zmanjša, če je zgolj estrogenskemu zdravljenju dodan progestagen.

Pomarketinške izkušnje

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov na zdravilo so bile spontano prijavljene spodaj opisane; po splošni presoji so lahko povezane z uporabo zdravila Activelle 1 mg/0,5 mg. Delež prijav teh spontanah neželenih reakcij na zdravilo je zelo nizek ($< 1/10.000$ bolnic-let). Pomarketinške izkušnje so podvržene pomanjkljivemu prijavljanju, zlasti kar zadeva trivialne in dobro znane neželene reakcije na zdravilo. Navedene pogostnosti je treba tolmačiti v tej luči:

- Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak na endometriju
- Psihiatrične motnje: nespečnost, anksioznost, zmanjšanje libida, zvečanje libida
- Bolezni živčevja: omotica
- Očesne bolezni: motnje vida
- Žilne bolezni: poslabšanje hipertenzije
- Bolezni prebavil: dispepsija, bruhanje
- Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: bolezen žolčnika, holelitiaza, poslabšanje holelitiaze, ponoven pojav holelitiaze
- Bolezni kože in podkožja: diseboreja, izpuščaj, angionevrotični edem
- Bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus
- Preiskave: zmanjšanje telesne mase, zvišanje krvnega tlaka

V povezavi z estrogensko-progestagenskim zdravljenjem so v literaturi opisani naslednji neželeni učinki:

- estrogensko odvisne benigne in maligne neoplazme, npr. rak na endometriju,
- venska tromboembolija (tj. globoka venska tromboza nog ali medenice in pljučna embolija) je bila pogostejša pri uporabnicah hormonskega nadomestnega zdravljenja kot pri neuporabnicah (za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4),
- miokardni infarkt in možganska kap,
- bolezen žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetna demenca (za dodatne informacije glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje se lahko kaže z navzejo in bruhanjem. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, kombinacije, oznaka ATC: G03FA01.

Estrogen in progestagen za stalno kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ).

Estradiol: zdravilna učinkovina, sintezni 17β -estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča upad nastajanja estrogena pri ženskah v menopavzi in blaži menopavzne simptome.

Noretisteronacetat: estrogeni spodbujajo rast endometrija, zato neoponirani estrogeni povečujejo tveganje za hiperplazijo endometrija in za raka na endometriju. Dodatek progestagena pri nehisterektomiranih ženskah zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki je povezano z estrogenom, ga pa ne odpravi.

Olajšanje menopavznih simptomov se pokaže v prvih tednih zdravljenja. Do 3. tedna se je povprečno število zmernih do hudih vročinskih valov v skupini, ki je dobivala 0,5 mg estradiola, statistično značilno ($p \leq 0,001$) zmanjšalo v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. To zmanjšanje se je ohranilo do konca študije v 24. tednu.

Activelle je zdravilo za stalno kombinirano HNZ. Vsebujejo 17 β -estradiol in noretisteronacetat z namenom, da bi preprečili redne odtegnitvene krvavitve, ki spremljajo ciklično ali sekvenčno HNZ. V 6. mesecu zdravljenja je imelo amenorejo (nobenih krvavitev ali krvavkastega izcedka) 89 % žensk. Krvavitve in/ali krvavkast izcedek so se v prvih šestih mesecih zdravljenja pojavili pri 11 do 15 % žensk.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Activelle se 17 β -estradiol absorbira iz prebavil. Podvržen je presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po 5-8 urah. Po uporabi dveh tablet Activelle je bila povprečna plazemska koncentracija 24 pg/ml (KV 38 %). Razpolovni čas 17 β -estradiola je približno 15 ur. Kroži vezan na SHBG (37 %) in albumin (61 %); nevezanega je samo približno 1–2 %. 17 β -estradiol se presnavlja predvsem v jetrih in črevesu, a tudi v ciljnih organih. Presnova vključuje nastanek manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, med njimi estrona, kateholestrogenov ter več estrogenskih sulfatov in glukuronidov. Konjugirani estrogeni se deloma izločijo v žolču, pri čemer se hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatični obtok), v glavnem pa v urinu v biološko neaktivni obliki.

Po peroralni uporabi zdravila Activelle se noretisteronacetat hitro absorbira in spremeni v noretisteron (NET). Podvržen je presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 2,4 ng/ml (KV 41 %) – doseže (po uporabi dveh tablet Activelle) v 0,5 do 1,5 ure. Terminalni razpolovni čas NET je približno 9–11 ur. NET se veže na SHBG (36 %) in albumin (61 %). Najpomembnejši presnovki so izomeri 5 α -dihidro-NET in tetrahidro-NET, ki se v glavnem izločijo v urinu kot sulfatni ali glukuronidni konjugati.

Noretisteronacetat ne vpliva na farmakokinetiko estradiola.

Farmakokinetika pri starejših osebah ni raziskana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost estrogenov je majhna. Zaradi izrazitih razlik med živalskimi vrstami ter med živalmi in človekom je napovedna vrednost predkliničnih rezultatov glede uporabe estrogenov pri človeku omejena.

Pri eksperimentalnih živalih sta estradiol ali estradiolvalerat že v razmeroma majhnih odmerkih učinkovala embriotalno; opazili so malformacije urogenitalnega trakta in feminizacijo moških plodov.

Tako kot drugi progestageni je tudi noretisteron pri podganah in opicah povzročil virilizacijo ženskih plodov. Po velikih odmerkih noretisterona so opazili embriotalne učinke.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnih tveganj za človeka razen tistih, ki jih obravnavajo druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
triacetin
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 1 x 28 tablet ali 3 x 28 tablet v koledarskem pakiranju.

Koledarsko pakiranje z 28 tabletami je sestavljeno iz naslednjih 3 delov:

- podlage iz obarvanega, neprozornega polipropilena,
- obročastega pokrovčka iz prozornega polistirena,
- osrednje kazalne ploščice iz obarvanega, neprozornega polistirena.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Activelle in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg/0,1 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

estradiol, noretisteronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) in 0,1 mg noretisteronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo Activelle vsebuje laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložena tableta.

1 x 28 filmsko obloženih tablet

3 x 28 filmsko obloženih tablet

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Activelle 0,5 mg/0,1 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Activelle in povezana imena (glejte Dodatek I) 0,5 mg/0,1 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

estradiol, noretisteronacetat
Za peroralno uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

28 filmsko obloženih tablet

6. DRUGI PODATKI

7. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Activelle in povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg/0,1 mg filmsko obložene tablete [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

estradiol, noretisteronacetat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Activelle in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Activelle
3. Kako jemati zdravilo Activelle
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Activelle
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ACTIVELLE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Activelle spada v skupino zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), ki ga imenujemo stalno kombinirano HNZ; pri takšnem zdravljenju jemljete zdravilo vsak dan, brez prekinitev.

Zdravilo Activelle uporabljamo za ublažitev neprijetnih simptomov – npr. vročinskih valov, nočnega znojenja in suhosti nožnice – ki se pojavijo, ko se raven estrogenov zmanjša in menstruacije izginejo (menopavza).

Zdravilo Activelle je namenjeno ženskam, ki jim maternica ni bila odstranjena in menstruacij nimajo že več kot eno leto.

Pri ženskah po 65. letu je z zdravilom Activelle le malo izkušenj.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ACTIVELLE

Ne jemljite zdravila Activelle

Če kaj od naštetega velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom**. Ne začnite jemati zdravila Activelle, če:

- ste **alergični** na (preobčutljivi za) estradiol, noretisteronacetat ali katero koli drugo sestavino zdravila Activelle (sestavine so našteje v poglavju 6, "*Dodatne informacije*"),
- imate ali ste kdaj imeli **raka na dojki**, ali če obstaja sum nanj,
- imate **raka na maternični sluznici** (endometriju) ali če obstaja sum na takšnega, od estrogenov odvisnega raka,
- imate **krvavitve iz nožnice**, katerih vzroka zdravnik še ni ugotovil,
- imate nezdravljeno **hiperplazijo endometrija** (čezmerno rast maternične sluznice),
- imate **krvni strdek** (npr. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo) ali ste takšen strdek imeli kdaj v preteklosti in brez očitnega vzroka, npr. v povezavi z operacijo ali nosečnostjo,
- ste pred nedavnim imeli **srčni infarkt**, **možgansko kap** ali imate **angino pectoris**,
- imate ali ste imeli kakšno **bolezen jeter** in se izvidi jetrnih testov še niso normalizirali,

- imate **porfirijo** (posebno bolezen jetrnih encimov).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Activelle

Če imate (ali ste kdaj imeli) kaj od naslednjega, **morate to povedati svojemu zdravniku**. Zdravnik bo morda natančneje spremljal vaše zdravljenje. V redkih primerih se lahko ta stanja med zdravljenjem z zdravilom Activelle znova pojavijo ali se poslabšajo:

- če imate kakršne koli **spremembe maternične sluznice**, npr. miome (benigne tumorje tkiva), endometriozo (prisotnost tkiva maternične sluznice zunaj maternice) ali hiperplazijo endometrija (čezmerno rast maternične sluznice),
- če ste **kdaj imeli krvne strdke** (trombozo) ali imate dejavnike tveganja za krvne strdke (ti dejavniki tveganja in simptomi krvnih strdkov so navedeni v poglavju 4, "*Drugi neželeni učinki kombiniranega HNZ*"),
- če je **kdo od vaših bližnjih sorodnikov imel raka na dojki** ali druge vrste raka, povezane z estrogenom (rak na endometriju),
- če imate **visok krvni tlak**,
- če imate **kakšno bolezen jeter**, npr. adenom (benigen tumor) na jetrih,
- če imate **kakšno bolezen ledvic ali srca**,
- če imate **sladkorno bolezen ali žolčne kamne**,
- če imate **epilepsijo ali astmo**,
- če se vam pojavijo **migrene ali hudi glavoboli**,
- če imate **sistemski eritematozni lupus (avtoimunsko bolezen veziva, ki lahko prizadene številne organe)**,
- če imate **visoko koncentracijo maščob v krvi** (hipertrigliceridemijo),
- če imate **otoskleroza** (slabšanje sluha, včasih povezano z nosečnostjo).

Zdravniški pregledi

Pred začetkom jemanja zdravila Activelle vas bo zdravnik seznanil s tveganji in koristmi tega zdravljenja (glejte tudi poglavje 4, "*Drugi neželeni učinki kombiniranega HNZ*"). Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem bo ocenil, ali je zdravilo Activelle (še) primerno za vas. Zdravnik vam bo tudi povedal, kako pogosto morate prihajati na redne preglede; pri tem bo upošteval vaše splošno zdravstveno stanje.

Če imate bližnjo sorodnico (mamo, sestro, staro mamo po materini ali očetovi strani), ki je imela kakšno resno bolezen, npr. krvni strdek ali raka na dojki, ste tudi vi lahko bolj ogroženi. Zato morate zdravniku vedno povedati za vse bližnje sorodnice, ki imajo ali so imele kakšno resno bolezen. Prav tako morate zdravniku povedati za vse spremembe, ki si jih morda odkrijete na dojkah.

Poleg rednih pregledov pri zdravniku ne pozabite:

- na redno **samopregledovanje dojk**, namenjeno odkrivanju sprememb, npr. nagubanosti ali udrtosti kože, sprememb na bradavici ali bul, ki jih lahko vidite ali otipljete,
- na redna **presejalna slikanja dojk** (mamografijo) in **brise materničnega vratu**.

Če morate opraviti **kakšno preiskavo krvi**, zdravniku povejte, da jemljete zdravilo Activelle, kajti estrogen lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav.

Če imate predvideno operacijo, se pogovorite z zdravnikom. Morda boste morali od 4 do 6 tednov pred operacijo nehati jemati te tablete, da boste zmanjšali tveganje za nastanek krvnega strdka. Zdravnik vam bo povedal, kdaj spet lahko začnete z zdravljenjem.

Nehajte jemati zdravilo Activelle

Nehajte jemati zdravilo Activelle in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če:

- se vam prvič pojavi **migrenski glavobol**,
- vam **porumenijo koža ali očesna beločnica (zlatenica)** ali se pojavijo druge težave z jetri,
- se vam med jemanjem zdravila Activelle **zviša krvni tlak**,
- **zanosite**,
- se vam pojavi **katero koli stanje**, navedeno v poglavju 2, "*Ne jemljite zdravila Activelle*".

Jemanje drugih zdravil

Nekatera zdravila lahko zmanjšajo učinke zdravila Activelle:

- zdravila proti **epilepsiji** (npr. fenobarbital, fenitoin in karbamazepin),
- zdravila proti **tuberkulozi** (npr. rifampicin, rifabutin),
- zdravila proti **okužbi s HIV** (npr. nevirapin, efavirenz, ritonavir in nelfinavir),
- zeliščni pripravki, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*).

Nekatera druga zdravila lahko povečajo učinke zdravila Activelle:

- zdravila, ki vsebujejo **ketokonazol** (učinkovina proti glivicam).

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo; to velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, za zdravila rastlinskega izvora in druge naravne izdelke.

Jemanje zdravila Activelle skupaj s hrano in pijačo

Tableto lahko vzamete ne glede na obroke ali pijačo.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Activelle, če ste noseči ali dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Activelle ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Activelle

Zdravilo Activelle vsebuje laktozo. Če imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred začetkom jemanja zdravila Activelle posvetujte z zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ACTIVELLE

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vzemite eno tableto enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času.

Tableto vzemite s kozarcem vode.

Tablete jemljite vsak dan, brez prekinitev. Ko porabite vseh 28 tablet v koledarskem pakiranju, nadaljujte z naslednjim pakiranjem brez prekinitve.

Za navodila za uporabo koledarskega pakiranja, glejte "NAVODILO ZA UPORABNICO" na koncu besedila.

Zdravljenje z zdravilom Activelle lahko začnete kateri koli dan, ki vam ustreza. Če pa ste doslej uporabljali zdravilo za HNZ, pri katerem ste imeli mesečne krvavitve, začnite zdravljenje z zdravilom Activelle takoj po koncu krvavitve.

Zdravnik si mora prizadevati, da vam predpiše najnižji odmerek, ki zagotavlja ublažitev simptomov, za najkrajši čas. Če se vam simptomi po treh mesecih zdravljenja ne izboljšajo, se morate pogovoriti z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Activelle, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Activelle, kot bi smeli, ali če je zdravilo po naključju zaužil otrok, se obrnite na zdravnika ali bolnišnico, da boste izvedeli, kolikšno je tveganje, in da boste dobili nasvet. Preveliko odmerjanje zdravila Activelle lahko povzroči slabost v želodcu ali bruhanje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Activelle

Če ste pozabili pravočasno vzeti tableto, jo vzemite v naslednjih 12 urah. Če je minilo že več kot 12 ur od tedaj, ko bi morali vzeti tableto, nadaljujte z jemanjem naslednji dan kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Pozabljen odmerek poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka (razen če so vam odstranili maternico).

Če ste prenehali jemati zdravilo Activelle

Če želite opustiti jemanje zdravila Activelle, se najprej posvetujte z zdravnikom. Pojasnil vam bo, kakšni so učinki, če zdravilo nehati jemati, in se bo z vami pogovoril o drugih možnostih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Activelle, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Activelle neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Krvavitve med uporabo zdravila Activelle

Zdravilo Activelle ne povzroča rednih mesečnih krvavitev, toda na začetku jemanja se pri številnih ženskah pojavi rahla krvavitve iz nožnice ali krvavkast izcedek.

Če se vam pojavi vmesna krvavitve ali krvavkast izcedek, to ponavadi ni razlog za skrb, še posebej ne v prvih mesecih uporabe HNZ.

Z zdravnikom se posvetujte čim prej, če:

- se krvavitve nadaljujejo več kot prvih nekaj mesecev,
- se krvavitve pojavijo potem ko že nekaj časa uporabljate HNZ,
- se krvavitve nadaljujejo po prenehanju uporabe HNZ.

Zdravnik vas bo na rednih pregledih verjetno povprašal po morebitnih krvavitvah iz nožnice med jemanjem tega zdravila. Koristilo vam bo, če si morebitne krvavitve zabeležite v poseben dnevnik.

Pogostnost neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju, je definirana v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnic)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnic od 100)

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnic od 1.000)

redki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnic od 10.000)

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnic)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zelo pogosti neželeni učinki

- krvavitve iz nožnice

Pogosti neželeni učinki

- glivične okužbe spolovil ali vnetje nožnice
- čezmerna rast maternične sluznice (hiperplazija endometrija)
- občutek slabosti
- bolečine v trebuhu
- bolečine v hrbtu ali vratu
- bolečine v rokah ali nogah
- glavobol

Občasni neželeni učinki

- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- depresija ali poslabšanje obstoječe depresije
- živčnost
- omotica
- migrena (glejte "*Nehajte jemati zdravilo Activelle*" v poglavju 2)
- bolečine v dojkah ali nelagodje v dojkah
- otekanje ali nelagodje v trebuhu
- povečanje telesne mase zaradi zastajanja tekočine
- otekanje rok in nog (periferni edemi)
- krči v nogah
- zgaga (dispepsija)
- akne
- izpadanje las
- srbenje ali koprivnica

Drugi neželeni učinki kombiniranega HNZ

Po uporabi estrogensko-progestagenskih zdravil so opisani naslednji neželeni učinki:

Čezmerna rast maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in rak maternične sluznice (rak na endometriju)

Pri ženskah z ohranjeno maternico se poveča tveganje za čezmerno rast maternične sluznice (hiperplazijo endometrija). Dolgotrajno zdravljenje samo z estrogeni lahko poveča tveganje za raka na maternični sluznici (raka na endometriju). Dodatek progestagena, kot ga vsebuje zdravilo Activelle, močno zmanjša to povečanje tveganja.

Rak na dojki

Rak na dojki ogroža vsako žensko, ne glede na to, ali uporablja HNZ ali ne. Tveganje je malenkost večje pri ženskah, ki so HNZ uporabljale več kot 5 let, kakor pri ženskah enake starosti, ki nikoli niso uporabljale HNZ. Tveganje se povečuje s trajanjem HNZ, a se normalizira v nekaj (največ petih) letih po koncu HNZ. Kot kaže, je tveganje večje pri ženskah, ki uporabljajo estrogen v kombinaciji s progestagenom, kakor pri tistih, ki uporabljajo samo estrogen.

Da bi tumor na dojki odkrili čim prej, je zelo pomembno, da si redno sami pregledujete dojke in se o vseh morebitnih spremembah posvetujete z zdravnikom. Opravljajte tudi redne zdravstvene preglede, vključno z mamografijo. Če vas skrbi zaradi tveganja za raka na dojki, se z zdravnikom pogovorite o tveganjih in koristih HNZ.

Krvni strdki v globokih venah

Krvni strdki ogrožajo vsako žensko, ne glede na to, ali uporablja HNZ ali ne.

HNZ lahko poveča tveganje za krvne strdke v venah za 2- do 3-krat, zlasti v prvem letu uporabe.

Takšni strdki niso vedno resni, lahko pa zahtevajo zdravljenje.

Verjetnost za pojav krvnega strdka je večja tudi, če:

- ste pretežki,
- ste imeli krvni strdek kdaj prej ali ste imeli kakršno koli težavo s strjevanjem krvi, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili, kakršno je varfarin,
- je imel krvne strdke kdo od vaših najbližjih sorodnikov,
- ste kdaj imeli spontan splav,
- ste zaradi operacije, poškodbe ali bolezni za daljši čas priklenjeni na posteljo,
- imate sistemski eritematozni lupus (avtoimunska bolezen veziva, ki lahko prizadene številne organe).

Nevarnost, da imate krvni strdek, obstaja, če se vam pojavijo:

- boleča oteklina na nogi,
- nenadne bolečine v prsih,
- težko dihanje.

Čim prej pojdite k zdravniku. Prenehajte jemati HNZ in ga ne uporabljajte, dokler vam zdravnik ne pove, da ga lahko.

Bolezen srca

Če ste kdaj imeli angino pectoris ali srčni infarkt, se morate z zdravnikom pogovoriti o tveganjih in koristih HNZ.

Ni dokazov, da bi HNZ v menopavzi ugodno vplivalo na tveganje za srčnožilne bolezni. Izsledki kliničnih študij so pokazali malenkost večje tveganje za srčnožilne bolezni v prvem letu uporabe pri ženskah, ki so jemale drugačno estrogensko-progestagensko kombinacijo, kot jo vsebuje zdravilo Activelle.

O drugih zdravilih za HNZ je le malo podatkov iz raziskav, ki so proučevale tveganje za srčnožilne bolezni.

Možganska kap

Če uporabljate HNZ, morda obstaja malenkost večje tveganje za možgansko kap.

Drugi dejavniki, ki prav tako povečujejo tveganje za možgansko kap, so:

- višja starost,
- visok krvni tlak,
- kajenje,
- čezmerno pitje alkoholnih pijač,
- nereden srčni utrip.

Če se pojavijo:

- nepojasneni migrenski glavoboli, z motnjami vida ali brez njih,

čim prej pojdite k zdravniku. Prenehajte jemati HNZ in ga ne uporabljajte, dokler vam zdravnik ne pove, da ga lahko.

Rak na jajčniku

Nekateri izsledki kliničnih študij kažejo, da več kot 5-letna uporaba zdravil, ki vsebujejo zgolj estrogen, povečuje tveganje za raka na jajčniku pri ženskah z odstranjeno maternico. Ni še znano, ali tveganje na enak način povečujejo tudi druge vrste HNZ.

Demenca

Ni dokazov, da HNZ izboljšuje zmožnost za pomnjenje, učenje in presojanje (kognitivne funkcije). Izsledki ene klinične študije so nakazali večje tveganje za demenco pri ženskah, ki so začele po 65. letu uporabljati neko drugo estrogensko-progestagensko kombinacijo, ne zdravila Activelle. Ni znano, ali ti izsledki veljajo tudi za ženske, ki so na začetku zdravljenja mlajše od 65 let, oz. za ženske, ki jemljejo druga zdravila za HNZ.

Bolezen žolčnika

Po zdravljenju z estrogeni/progestageni je opisana bolezen žolčnika.

Vpliv na kožo

Rjavo obarvane lise po obrazu, pordelost kože z vnetjem dlani ali nog (multiformni eritem), vozličaste vnetne spremembe ali podplutbam podoben izpuščaj.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ACTIVELLE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Activelle ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini za oznako "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Activelle

Zdravilni učinkovini sta estradiol in noretisteronacetat. Ena tableta vsebuje 0,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata) in 0,1 mg noretisteronacetata.

Pomožne snovi so laktoza, koruzni škrob, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, triacetin in smukec.

Izgled zdravila Activelle in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so bele, okrogle, s premerom 6 mm. Tablete imajo na eni strani vtisnjen napis NOVO 291, na drugi strani pa logotip družbe Novo Nordisk (bika Apisa).

Velikosti pakiranj:

- 1 × 28 filmsko obloženih tablet,

- 3 × 28 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Način izdaje zdravila Activelle

Izdaja zdravila je le na recept.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

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

Belgija - Activelle minor comprimés pelliculés

Bolgarija - Noviana™ филмирани таблетки

Češka - Noviana potahované tablety

Danska - Activelle *low* filmovertrukne tabletter

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

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

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

Nemčija - Noviana

Madžarska - Noviana filmtabletta

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

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

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

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

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

Luksemburg - Activelle minor comprimés pelliculés

Nizozemska - Activelle filmomhulde tabletten

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

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

Romunija – Noviana comprimate filmate
Slovenija – Noviana™ filmsko obložene tablete
Slovaška - Noviana filmom obalené tablety
Španija - Activelle 0,5 mg/ 0,1 mg comprimidos recubiertos de película
Švedska - Activelle 0,5 mg/0,1 mg filmdragerade tabletter
Velika Britanija- Noviana film-coated tablets

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

NAVODILO ZA UPORABNICO

Navodilo za uporabo koledarskega pakiranja

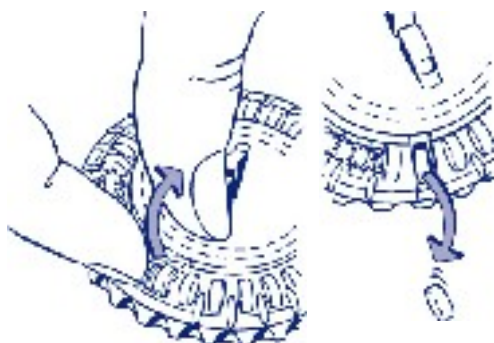
1. Nastavite kazalec dneva

Obrnite notranjo ploščico tako, da bo dan v tednu nastavljen ob malo plastično zaporo.



2. Uporaba prve tablete

Odlomite plastično zaporo in iztesite prvo tableto.



3. Vsak dan zavrtite kazalno ploščico

Naslednji dan preprosto premaknite prozorno kazalno ploščico v smeri urnega kazalca za en predalček, kot kaže puščica. Iztresite naslednjo tableto. Jemljite samo eno tableto enkrat na dan.

Prozorno kazalno ploščico je mogoče zavrteti naprej šele, ko ste tableto vzeli iz odprtine.

